

# Тромболитическая терапия у нормотензивных пациентов с тромбоэмболией легочной артерии (по данным ретроспективного исследования)

Наталья Александровна Черепанова<sup>1,2\*</sup>, Ирина Сергеевна Муллова<sup>1,2</sup>,  
Антон Робертович Киселев<sup>3</sup>, Татьяна Валентиновна Павлова<sup>2</sup>,  
Сергей Михайлович Хохлунов<sup>2</sup>, Дмитрий Викторович Дупляков<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Самарский областной клинический кардиологический диспансер им. В.П. Полякова  
Россия, 443070, Самара, ул. Аэродромная, 43

<sup>2</sup> Самарский государственный медицинский университет  
Россия, 443001, Самара, ул. Арцыбушевская, 171

<sup>3</sup> Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского  
Россия, 410000, Саратов, Большая Садовая ул., 137

**Актуальность.** Пациентам с тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА) в состоянии шока или гипотензии абсолютно показано проведение тромболитической терапии (ТЛТ), так как в этой ситуации преимущества явно перевешивают риски. Вместе с тем проведение ТЛТ у гемодинамически стабильных пациентов, в том числе, с острой дисфункцией правого желудочка и/или повреждением миокарда имеет существенно более низкий доказательный уровень.

**Цель.** По данным ретроспективного анализа изучить критерии, на основании которых врач принимает решение о проведении тромболитической терапии у нормотензивных пациентов в реальной клинической практике.

**Материал и методы.** В одноцентровом ретроспективном когортном исследовании анализировалась медицинская документация пациентов, госпитализированных в 2006-2017 гг. с верифицированным диагнозом ТЭЛА и имевших на момент поступления систолическое артериальное давление >90 мм рт.ст.

**Результаты.** Всего за период 2006-2017 гг. было госпитализировано 299 пациентов с подтвержденным диагнозом ТЭЛА, соответствовавших критериям включения. Пациенты, которым была проведена ТЛТ, составили группу 1; пациенты, получавшие стандартную терапию, сформировали группу 2. В результате проведенного логистического регрессионного анализа был выявлен ряд независимых клинических факторов, значимо влияющих на принятие врачом решения о выполнении ТЛТ. К ним относятся: возраст моложе 60 лет, наличие варикозного изменения вен нижних конечностей, цианоз кожных покровов как симптом тяжести состояния, а также синкоп в дебюте ТЭЛА. Существенного влияния на принятие решения о проведении ТЛТ не оказывали повышение уровня тропонина I, наличие дисфункции ПЖ, а также степень тяжести ТЭЛА по шкале PESI. В течение госпитального периода летальных исходов в группе ТЛТ не наблюдалось, в группе 2 умерло 5 (1,9%) пациентов. Однако анализ связи ТЛТ с выживаемостью оказался затруднен из-за низкой частоты летальных исходов и малого числа пациентов в группе с ТЛТ (отношение шансов 0,34; 95% доверительный интервал 0,03-8,18;  $p=0,856$ ). Крупных кровотечений ни в одной группе зафиксировано не было.

**Заключение.** Нам не удалось однозначно выявить независимые клинические или инструментальные факторы, влияющие на принятие решения о выполнении ТЛТ пациентам с ТЭЛА вне рамок доказательной медицины, что обосновывает необходимость проведения дальнейших исследований.

**Ключевые слова:** тромбоэмболия легочной артерии, тромболитическая терапия, тромбоэмболия легочной артерии промежуточного риска.

**Для цитирования:** Черепанова Н.А., Муллова И.С., Киселев А.Р., Павлова Т.В., Хохлунов С.М., Дупляков Д.В. Тромболитическая терапия у нормотензивных пациентов с тромбоэмболией легочной артерии (по данным ретроспективного исследования). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(5):742-748. DOI:10.20996/1819-6446-2020-10-13

## Thrombolytic Therapy in Normotensive Patients with Pulmonary Embolism (Data from the Retrospective Study)

Natalya A. Cherepanova<sup>1,2\*</sup>, Irina S. Mullova<sup>1,2</sup>, Anton R. Kiselev<sup>3</sup>, Tatiana V. Pavlova<sup>2</sup>, Sergey M. Khokhlunov<sup>2</sup>, Dmitry V. Duplyakov<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Samara Regional Cardiology Dispensary named after V.P. Polyakov. Aerodromnaya ul. 43 Samara, 443070 Russia

<sup>2</sup> Samara State Medical University. Artsybushevskaya ul. 171, Samara, 443001 Russia

<sup>3</sup> Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky. Bolshaya Sadovaya ul. 137, Saratov, 410000 Russia

**Background.** The thrombolytic therapy is absolutely recommended for patients in shock or hypotension because the benefits are clearly outweighing the risks. However, in hemodynamically stable patients, including those with acute right ventricular dysfunction and/or myocardial damage, thrombolysis has a significantly lower evidence level.

**Aim.** To study the criteria based on which doctors decide to conduct thrombolytic therapy in normotensive patients in real clinical practice according to the retrospective data.

**Material and methods.** A single-center retrospective cohort study analyzed medical records of patients hospitalized in 2006-2017 with a verified diagnosis of pulmonary embolism (PE) and who had a systolic blood pressure >90 mm Hg at the time of admission.

**Results.** The present study population included 299 patients with a verified diagnosis of PE from 2006 to 2017 years. Patients were divided into two groups: with thrombolysis (group 1) and without thrombolysis (group 2). Logistic regression analysis showed that age younger than 60 years, the presence of varicose veins of the lower extremities, skin cyanosis, syncope in the debut of PE were independent clinical factors that significantly influence the doctor's decision to perform thrombolysis. Increased troponin I, right ventricular dysfunction, and the severity of PE according to the PESI score showed no significant impact on this decision. In-hospital mortality in the group 2 was 1.9% (5 patients), while there were no deaths in the group 1. But the analysis of the association of thrombolysis with survival was difficult to perform due to the low incidence of deaths and the small number of patients in the group with thrombolysis (odds ratio 0.34; 95% confidence interval 0.03-8.18;  $p=0.856$ ). No major bleeding was registered in any group.

**Conclusion.** We were not able to clearly identify independent clinical or instrumental factors that influence the decision to perform thrombolysis in patients with PE outside the framework of evidence-based medicine. Further research is needed.

**Keywords:** acute pulmonary embolism, thrombolytic therapy, thrombolysis, acute pulmonary embolism intermediate risk.

**For citation:** Cherepanova N.A., Mullova I.S., Kiselev A.R., Pavlova T.V., Khokhlunov S.M., Duplyakov D.V. Thrombolytic Therapy in Normotensive Patients with Pulmonary Embolism (Data from the Retrospective Study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(5):742-748. DOI:10.20996/1819-6446-2020-10-13

\*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): 63cherepanova@mail.ru

Received/Поступила: 05.12.2019

Accepted/Принята в печать: 24.01.2020

Даже спустя почти 50 лет с момента первого использования тромболитической терапии (ТЛТ) для лечения острой тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), у специалистов остается много спорных и нерешенных вопросов по ее применению [1]. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (ЕОК) 2019 г., тромболитизис безусловно показан пациентам с шоком или гипотензией, так как в этой ситуации преимущества явно перевешивают риски [2]. В отличие от пациентов, находящихся в критическом состоянии, нормотензивные пациенты с ТЭЛА являются достаточно разнородной группой [3]. Вместе с тем показано, что гемодинамически стабильные пациенты с острой дисфункцией правого желудочка (ПЖ) и повреждением миокарда имеют высокий риск раннего неблагоприятного исхода [4]. Именно поэтому эксперты ЕОК предлагают рассматривать их как возможных кандидатов для проведения ТЛТ в случае гемодинамического ухудшения на фоне проведения антикоагулянтной терапии (класс I/уровень B), при этом сохраняя твердую позицию о нецелесообразности ТЛТ у лиц промежуточно-низкого риска (класс III/уровень B) [2]. Однако следует помнить, что при этом значительно увеличивается риск развития кровотечений, в том числе, и фатальных.

В исследовании PEITHO (Pulmonary Embolism Thrombolysis), включавшем 1006 пациентов промежуточно-высокого риска, преимущества ТЛТ тенекеплазой (отношение шансов [ОШ] 0,44; 95% доверительный интервал [ДИ] 0,23-0,87) были нивелированы значительным ростом числа крупных кровотечений (6,3% в группе ТЛТ против 1,5% в группе без ТЛТ) [5]. В настоящее время нет однозначного ответа на вопрос о том, как среди нормотензивных пациентов с ТЭЛА выделить лиц с высоким риском ухудшения гемодинамики, требующих эскалации терапии. Вместе с тем хорошо известно, что в практической медицине врачи нередко принимают решение о проведении ТЛТ вне рамок доказательной базы [6].

Цель исследования: по данным ретроспективного анализа изучить критерии, на основании которых врач

принимает решение о проведении ТЛТ у нормотензивных пациентов в реальной клинической практике.

## Материал и методы

Одноцентровое ретроспективное когортное исследование было проведено на базе Самарского областного клинического кардиологического диспансера им. В.П. Полякова. Период анализа базы данных госпитализаций охватывал 2006-2017 гг. Критерии включения в исследование:

- 1) код МКБ-10 – I26 на момент выписки из стационара;
- 2) возраст старше 18 лет;
- 3) гемодинамическая стабильность пациента при поступлении в стационар (систолическое артериальное давление >90 мм рт.ст.);
- 4) верификация диагноза ТЭЛА с помощью компьютерной томографии, ангиопульмонграфии или аутопсии.

Из клинической информационной базы была получена следующая информация о пациентах: персональные данные (пол, возраст), диагноз клинический и патологоанатомический, факторы риска, объективные данные, результаты лабораторных и инструментальных методов исследования, проведенное лечение.

Повышенным считали уровень тропонина I >0,4 нг/мл. Дисфункция ПЖ по данным эхокардиографии определялась согласно действующим на тот момент рекомендациям ЕОК: гипокинезия свободной стенки ПЖ, дилатация ПЖ, систолическое давление в легочной артерии >36 мм рт.ст. Согласно рекомендациям ЕОК пациенты с признаками дисфункции ПЖ и/или повышенным уровнем тропонина I относились к промежуточному и/или промежуточно-высокому/промежуточно-низкому риску, в соответствии с действующими рекомендациями на тот период времени. Все пациенты получали базовую терапию парентеральными антикоагулянтами (нефракционированный гепарин или эноксапарин) с последующим переводом на пероральные антикоагулянты (варфарин с титрацией дозы до целевого уровня международного нормализован-

ного отношения [МНО] – 2,0-3,0 или прямые оральные антикоагулянты).

Количественные данные представлены в виде медианы и интерквартильного диапазона (Ме [25%; 75%]); качественные – в виде частоты, выраженной в абсолютном количестве пациентов и процентах – n (%). Сравнение количественных показателей в группах выполнялось при помощи критерия Манна-Уитни, качественных – Хи-квадрата. Статистически значимым считали уровень  $p < 0,05$ . Анализ влияния клинических факторов на принятие решения о выполнении ТЛТ выполнялся с помощью логистической регрессии.

## Результаты

Всего за период 2006-2017 гг. было госпитализировано 299 пациентов с подтвержденным диагнозом ТЭЛА, соответствовавших критериям включения. Диагноз ТЭЛА у пациентов с типичными симптомами и повышенным уровнем D-димера в 84,3% случаев был подтвержден компьютерной томографией с контрастированием легочных артерий, в 12,4% – ангиопульмонографией, 3,3% пациентам проводились оба метода исследования. Стандартную антикоагулянтную терапию получили 258 (86,3%) нормотензивных пациентов с ТЭЛА. ТЛТ была проведена 41 (13,7%) пациенту.

Пациенты с ТЛТ составили группу 1, пациенты со стандартной терапией сформировали группу 2. Средняя длительность госпитализации в обеих группах не отличалась, и составила 15 (14;17) дней. Исходная характеристика пациентов приведена в табл. 1. Пациенты, которым была проведена ТЛТ, обращались за медицинской помощью раньше пациентов группы 2 ( $p=0,002$ ). Различия по полу между группами отсутствовали, но пациенты с ТЛТ были моложе и имели менее отягощенный сердечно-сосудистый анамнез – у них реже встречались гипертоническая болезнь, хроническая сердечная недостаточность 3-4 ФК, а также варикозная болезнь вен нижних конечностей.

По клиническим характеристикам пациенты группы 1 при поступлении имели более низкие цифры артериального давления (АД) и высокие частоты сердечных сокращений (ЧСС). В этой группе также чаще наблюдались синкопальные состояния в дебюте ТЭЛА и цианоз кожных покровов (табл. 2). Пациенты группы 1 имели статистически значимо более высокий риск по шкале PESI по сравнению с группой 2 ( $p=0,003$ ).

Из электрокардиографических параметров только появление отрицательных зубцов Т в отведениях V1-3 статистически значимо чаще встречалось у пациентов группы 1, по остальным параметрам различий между группами не отмечено (табл. 3). В обеих группах присутствовали признаки правожелудочковой дисфункции, однако систолическое давление в легочной артерии,

**Table 1. Baseline patient characteristics**

**Таблица 1. Исходные характеристики пациентов**

Параметр	Группа ТЛТ (n=41)	Группа без ТЛТ (n=258)	p
Мужчины, n (%)	24 (48,8)	125 (47,5%)	0,295
Возраст, лет	53 (38;65)	60 (49;71)	0,009
Возраст >60 лет, n (%)	12 (29,3)	131 (50,8%)	<0,001
Длительность от начала симптоматики до госпитализации, сут	3 (1;7)	6 (2;13)	0,002
<b>Предшествующие заболевания</b>			
Перелом бедра, n (%)	1 (2,4)	1 (0,4%)	0,136
Госпитализация с ХСН или ФП (предшествующие 3 мес), n (%)	0	16 (6,2%)	0,091
Хирургическое вмешательство, n (%)	2 (4,8)	25 (9,7)	<0,001
Инфаркт миокарда (3 мес), n (%)	0	3 (1,2)	0,487
Инсульт, n (%)	1 (2,4)	5 (1,9)	0,622
Аутоиммунные заболевания, n (%)	0	3 (1,2)	0,488
Центральный венозный катетер, n (%)	0	1 (0,4)	0,690
Химиотерапия, n (%)	0	16 (6,2)	0,100
Хронические заболевания легких, n (%)	0	18 (7,0)	0,085
Онкология, n (%)	2 (4,8)	43 (16,7)	0,050
ХСН III-IV ФК, n (%)	7 (17,1)	91 (35,3)	0,024
КОК, n (%)	1 (2,4)	3 (1,2)	0,509
Инфекции (пневмонии, мочеполовые, ВИЧ), n (%)	1 (2,4)	21 (8,4)	0,240
Воспалительные заболевания кишечника, n (%)	0	3 (1,2)	0,488
Беременность/послеродовый период, n (%)	1 (2,4)	8 (3,1)	0,952
Иммобилизация более 3 сут, n (%)	0	9 (3,5)	0,249
Сахарный диабет, n (%)	1 (2,4)	30 (11,3)	0,073
Артериальная гипертензия, n (%)	8 (19,5)	168 (65,1)	<0,001
Ожирение (ИМТ >30 кг/м <sup>2</sup> ), n (%)	12 (29,3)	76 (24,5)	0,900
Анамнез ВТЭ, n (%)	7 (17,1)	93 (36,1)	0,019
Анамнез ТЭЛА, n (%)	7 (17,1)	36 (14,0)	0,929
Анамнез ТГВ, n (%)	7 (17,1)	84 (32,6%)	0,048
Текущий ТГВ, n (%)	23 (56,1)	106 (41,1)	0,117
Тромбоз поверхностных вен, n (%)	6 (14,6)	49 (19,1)	0,312
Варикозное расширение вен нижних конечностей, n (%)	2 (4,8)	105 (40,7)	<0,001
Данные представлены в виде Ме (25%; 75%), если не указано иное			
ТЛТ – тромболитическая терапия, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ФК – функциональный класс, ФП – фибрилляция предсердий, КОК – комбинированные оральные контрацептивы, ВИЧ – вирус иммунодефицита человека, ИМТ – индекс массы тела, ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии, ВТЭ – венозная тромбоэмболия, ТГВ – тромбоз глубоких вен			

**Table 2. Clinical manifestations of pulmonary embolism**  
**Таблица 2. Клинические проявления ТЭЛА**

Параметр	Группа ТЛТ (n=41)	Группа без ТЛТ (n=258)	p
САД, мм рт.ст.	122 (110; 130)	130 (120; 150)	0,043
ДАД, мм рт.ст.	80 (80; 90)	80 (70; 80)	0,041
ЧСС при поступлении, мин <sup>-1</sup>	102 (88; 120)	96 (80; 110)	0,014
ЧД при поступлении, мин <sup>-1</sup>	26 (19; 30)	23 (20; 26)	0,148
Одышка, n (%)	38 (92,7)	248 (96,1)	0,548
Боль в груди, n (%)	18 (43,9)	115 (44,6)	0,780
Кашель, n (%)	15 (36,6)	98 (38)	0,638
Синкопе, n (%)	18 (43,9)	58 (22,5)	0,004
Кровохаркание, n (%)	4 (9,8)	34 (13,2)	0,291
Цианоз, n (%)	12 (29,3)	34 (13,2)	0,006
Отек нижней конечности, n (%)	15 (36,6)	97 (37,6)	0,981
Боль в нижней конечности, n (%)	6 (14,6)	33 (12,8)	0,681
Боль при пальпации ГВНК, n (%)	1 (2,4)	15 (5,8)	0,370
Хрипы в легких, n (%)	6 (14,6)	51 (12,8)	0,271
Лихорадка >37,5°C, n (%)	7 (17,1)	28 (10,9)	0,479
PESI индекс, баллы	102,5	85,6	0,003

Данные представлены в виде Me (25%; 75%), если не указано иное  
ТЭЛА – тромбоз легочной артерии, ТЛТ – тромболитическая терапия,  
САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, ЧД – частота дыханий,  
ГВНК – глубокие вены нижних конечностей

**Table 3. Initial changes in the electrocardiogram**  
**Таблица 3. Исходные изменения на электрокардиограмме**

Параметр	Группа ТЛТ (n=41)	Группа без ТЛТ (n=258)	p
ЭКГ изменения, n (%)	37 (90,2)	206 (79,8)	0,113
p-pulmonale, n (%)	13 (31,7)	50 (19,4)	0,072
SI-QIII, n (%)	15 (36,6)	80 (31,0)	0,476
Отрицательные зубцы Т в III, n (%)	26 (63,4)	140 (54,3)	0,273
Отрицательные зубцы Т в V1-V3, n (%)	28 (68,3)	120 (46,5)	0,010
ПБПНПГ, n (%)	4 (9,8)	23 (8,9)	0,861
НБПНПГ, n (%)	4 (9,8)	38 (14,)	0,395
SI-QIII, ПБПНПГ и отрицательные Т в V1-V3, n (%)	5 (12,2)	14 (5,4%)	0,099

ТЛТ – тромболитическая терапия, ЭКГ – электрокардиограмма, ПБПНПГ – полная блокада правой ножки пучка Гиса, НБПНПГ – неполная блокада правой ножки пучка Гиса

размеры ПЖ и его дилатация статистически значимо чаще встречались в группе ТЛТ (табл. 4). Вместе с тем при проведении контрольного эхокардиографического исследования (не позднее 7-го дня госпитализации)

статистически значимых различий между группами выявлено не было. Повышенный уровень тропонина I выявлялся в 8 (27,6%) случаях в группе 1 против 22 (11,9%) случаев в группе 2 (p=0,023).

В течение госпитального периода летальных исходов в группе ТЛТ не наблюдалось, в то время как в группе 2 умерло 5 (1,9%) пациентов. Однако анализ связи ТЛТ с выживаемостью оказался затруднен из-за низкой частоты летальных исходов и малого числа пациентов в группе с ТЛТ – ОШ 0,34 (95%ДИ 0,03-8,18; p=0,856). Жизнеугрожающих кровотечений ни в одной из групп зафиксировано не было.

В результате проведенного логистического регрессионного анализа был выявлен ряд независимых клинических факторов, значимо влияющих на принятие врачом решения о выполнении ТЛТ (статистическая значимость модели:  $\chi^2=72,0$ , p<0,001; табл. 5). В модель включались только показатели, показавшие значимые парные различия между пациентами в группах ТЛТ и без ТЛТ. Ими оказались: возраст моложе 60 лет, наличие варикозного изменения вен нижних конечностей, цианоз кожных покровов как симптом тяжести состояния, а также синкоп в дебюте ТЭЛА. Повышение уровня тропонина I, наличие дисфункции ПЖ, а также степень тяжести ТЭЛА по шкале PESI существенного влияния на принятие решения о проведении ТЛТ не оказывали.

## Обсуждение

ТЭЛА – это одна из ведущих причин смерти у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [7]. Согласно данным COMMAND VTE Registry, 30-дневная летальность среди 1715 пациентов с ТЭЛА составила 6,4% [8], причем рецидив ТЭЛА оказался второй по частоте причиной смерти после онкологических заболеваний.

ТЛТ приводит к более быстрому лизису тромба в легочных артериях, чем монотерапия нефракционированным гепарином (НФГ) [9]. Еще в 1974 г. были опубликованы результаты исследования, в котором через 72 ч у пациентов, получивших стрептокиназу, было отмечено значительное улучшение показателей легочной гемодинамики по сравнению с теми, кто получил НФГ [10]. В рандомизированном исследовании M. Levine с соавт. сравнивали схемы болюсного введения тканевого активатора плазминогена (ТАП) с НФГ у пациентов с ТЭЛА [11]. Авторы показали, что в течение последующих 24 ч лизис тромба оказался более выраженным в группе ТАП (34% против 12%, p=0,026). В итальянском мультицентровом исследовании применение ТАП ассоциировалось с 12% уменьшением степени обструкции легочного сосудистого русла к исходу второго часа, в то время как на фоне лечения НФГ подобных изменений не отмечалось [12]. Однако

**Table 4. Markers of right ventricular myocardial injury (echocardiography)**

**Таблица 4. Маркеры повреждения миокарда правого желудочка (эхокардиография)**

Параметр	Исходно			Контрольная эхокардиография		
	Группа ТЛТ (n=41)	Группа без ТЛТ (n=258)	p*	Группа ТЛТ (n=41)	Группа без ТЛТ (n=258)	p*
СДЛА, мм рт.ст.	69 (58; 81)	57 (45; 73)	<0,001	44 (35; 60)	44 (35; 55)	0,828
Дилатация ПЖ (>30 мм), n (%)	38 (92,7)	182 (70,5)	<0,001	11 (29,7)	33 (16,8)	0,772
Размер ПЖ, мм	35 (34; 39)	33 (30; 37)	<0,001	28 (24; 30)	27 (24; 29)	0,785
Гипокинез ПЖ, n (%)	12 (29,3)	54 (20,9)	0,240	1 (2,7)	7 (3,6)	0,422

\*по сравнению с группой ТЛТ  
ТЛТ – тромболитическая терапия, ПЖ – правый желудочек, СДЛА – систолическое давление в легочной артерии

через несколько дней группы ТАП и НФГ в этих исследованиях продемонстрировали примерно одинаковое состояние легочного кровотока.

По данным мета-анализа, выполненного S. Chatterjee с соавт., применение ТЛТ в сравнении с антикоагулянтами ассоциировалось со снижением смертности от всех причин (ОШ 0,53; 95%ДИ 0,32-0,88; 2,17% против 3,89%). Однако негативной стороной проведения ТЛТ является закономерное увеличение риска развития массивных (в том числе фатальных) кровотечений (ОШ 2,73; 95%ДИ 1,91-3,91; 9,24% против 3,42%).

Таким образом, ТЛТ оправдывает себя в тех случаях, когда скорость восстановления проходимости легочного сосудистого русла имеет решающее значение для прогноза. Вполне очевидно, что это не метод выбора лечения всех пациентов с ТЭЛА. Если при остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST или ишемическом инсульте терапевтическое окно для ТЛТ достаточно узкое (до 12 и 4,5 ч от начала симптоматики,

соответственно), то при ТЭЛА этот промежуток четко не определен. При исследовании биоптатов у пациентов, умерших в течение 48 ч от острого эпизода ТЭЛА, M. Begieneman и соавт. обнаружили массивные инфильтраты воспалительных клеток в миокарде ПЖ. Эта воспалительная реакция может инициировать вторичную гемодинамическую дестабилизацию, которая иногда развивается через 24-48 ч после острой ТЭЛА. Однако в некоторых из этих случаев альтернативным объяснением может быть ранний рецидив ТЭЛА [14], поэтому максимальная польза ТЛТ наблюдается при как можно более раннем начале терапии от момента постановки диагноза.

Вместе с тем нормотензивные пациенты с ТЭЛА также имеют высокий риск ранней смерти и декомпенсации, если поступают с признаками дисфункции ПЖ или повреждения миокарда [15]. Такой сценарий можно ожидать у 5-6% пациентов с промежуточно-высоким риском, которые, согласно рекомендациям, должны получать только антикоагулянтную терапию [16]. Как указывалось выше, проведение ТЛТ способно быстро снизить давление в легочной артерии и легочное сосудистое сопротивление. Еще в 1993 г. S. Goldhaber с соавт. включили в исследование 101 гемодинамически стабильного пациента с ТЭЛА, половина из которых получила ТАП с последующей гепаринотерапией, другая половина – только НФГ [17]. Авторы продемонстрировали значительное уменьшение конечно-диастолического объема и восстановление сократимости ПЖ, а также улучшение легочной перфузии через 3 ч после инфузии ТАП по сравнению с монотерапией НФГ.

Анализ данных современных регистров показывает, что в реальной клинической практике системная ТЛТ у нормотензивных пациентов с ТЭЛА применяется с той же частотой, что и у гемодинамически нестабильных пациентов [18]. В нашем исследовании нормотензивные пациенты, у которых было принято решение о проведении ТЛТ, оказались, с одной стороны моложе, но, с точки зрения лечащего врача, тяжелее пациентов с ТЭЛА, которые не рассматривались кандидатами

**Table 5. Influence of clinical factors on the decision to perform thrombolytic therapy**

**Таблица 5. Влияние клинических факторов на принятие решения о выполнении ТЛТ**

Параметр	ОШ (95%ДИ)	p
Возраст моложе 60 лет	0,09 (0,02-0,42)	0,002
Варикозное расширение вен нижних конечностей	0,17 (0,05-0,61)	0,007
Цианоз кожных покровов	2,48 (1,01-6,49)	0,048
Синкопе в дебюте ТЭЛА	2,03 (0,92-4,49)	0,081
Гипотензия при поступлении	3,64 (0,50-26,54)	0,202
Дилатация ПЖ более 3,0 см	1,97 (0,60-6,42)	0,263
Сахарный диабет	0,18 (0,02-1,63)	0,127
Онкология	0,40 (0,08-2,01)	0,264
Гипокинез ПЖ	1,27 (0,54-2,97)	0,578
ХСН III-IV ФК	0,56 (0,21-1,46)	0,235

ТЛТ – тромболитическая терапия, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал, ПЖ – правый желудочек, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ФК – функциональный класс

для ТЛТ. При поступлении они имели более низкое АД и высокую ЧСС, чаще цианоз кожных покровов и синкоп в дебюте заболевания, хроническую сердечную недостаточность III-IV функционального класса по NYHA в анамнезе и повышение уровня тропонина I. В ходе эхокардиографического исследования у них регистрировали более высокие цифры давления в легочной артерии и увеличение ПЖ. Как итог – пациенты группы 1 имели статистически значимо более высокую тяжесть ТЭЛА по шкале PESI – 102,5 против 85,6 баллов в группе 2 ( $p=0,003$ ).

Вследствие того, что наше исследование является одноцентровым ретроспективным и когортным, его сила явно недостаточна, чтобы подтвердить положительное или отрицательное влияние на прогноз ТЛТ у нормотензивных пациентов с ТЭЛА. Тем не менее, в эру персонализированной медицины появляется все больше косвенных доказательств в пользу проведения ТЛТ у ряда гемодинамически стабильных пациентов с ТЭЛА. Конечно, ее использование должно быть рассмотрено индивидуально у каждого пациента, а риски и преимущества должны быть тщательно взвешены [19].

## Заключение

Есть ли возможность выделить среди нормотензивных пациентов с ТЭЛА тех, кто выигрывает от прове-

дения ТЛТ? Хорошо известно, что повышение уровня тропонинов в сочетании с признаками дисфункции ПЖ по эхокардиографии или компьютерной томографии позволяют отнести пациентов с исходно стабильной гемодинамикой к группе риска неблагоприятного исхода. Вместе с тем до настоящего времени не определены критические количественные значения биологических маркеров (тропонина I, натрийуретического пептида и других), эхокардиографических проявлений дисфункции ПЖ и ряда других параметров, которые можно использовать в качестве надежных критериев для принятия решения о проведении реперфузии у нормотензивных пациентов. Также не существует надежных и простых инструментов стратификации риска, основанных на индивидуальных клинических, инструментальных или лабораторных параметрах, позволяющих предсказать риск неблагоприятного исхода у данной категории пациентов. Все это обосновывает насущную необходимость проведения дальнейших исследований.

**Конфликт интересов.** Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

**Disclosures.** All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

## References / Литература

1. Ucar Y.E. Update on Thrombolytic Therapy in Acute Pulmonary Thromboembolism. *Eurasian J Med.* 2019;51(2):186-90. DOI:10.5152/eurasianjmed.2019.19291.
2. Konstantinides S.V., Meyer G., Becattini C., et al. 2019 ESC Guidelines for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism Developed in Collaboration With the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2020;41(4):543-603. DOI:10.1093/eurheartj/ehz405.
3. Jiménez D., Lobo J.L., Barrios D., et al. Risk stratification of patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Intern Emerg Med.* 2016;11(1):1-8. DOI:10.1007/s11739-015-1388-0.
4. Dursunoglu N., Dursunoglu D., Yildiz A.I., et al. Evaluation of cardiac biomarkers and right ventricular dysfunction in patients with acute pulmonary embolism. *Anatol J Cardiol.* 2016;16:276-82. DOI:10.5152/akd.2014.5828.
5. Meyer G., Vicaut E., Danays T., et al. for the PEITHO Investigators. Fibrinolysis for Patients with Intermediate-Risk Pulmonary Embolism. *N Engl J Med.* 2014;370:1402-11. DOI:10.1056/NEJMoa1302097.
6. Howard L.S. Thrombolysis for PE: less is more? *Thorax* 2018;73(5):412-3. DOI:10.1136/thoraxjnl-2017-211141.
7. Pruszczyk P. Have we found how to identify candidates for thrombolysis among normotensive patients with acute pulmonary embolism? *Eur Respir J.* 2016;47:1054-6. DOI:10.1183/13993003.02007-2015.
8. Yamashita Y., Murata K., Morimoto T. et al. Clinical outcomes of patients with pulmonary embolism versus deep vein thrombosis: From the COMMAND VTE Registry. *Thromb Res.* 2019;184:50-7. DOI:10.1016/j.thromres.2019.10.029.
9. Martin C., Sobolewski K., Bridgeman P., et al. Systemic Thrombolysis for Pulmonary Embolism: A Review. *PT.* 2016;41(12):770-5.
10. Tibbutt D.A., Davies J.A., Anderson J.A., et al. Comparison by Controlled Clinical Trial of Streptokinase and Heparin in Treatment of Life-threatening Pulmonary Embolism. *British Med J.* 1974;1:343-7. DOI:10.1136/bmj.1.5904.343.
11. Levine M., Hirsh J., Weitz J., et al. A randomized trial of a single bolus dosage regimen of recombinant tissue plasminogen activator in patients with acute pulmonary embolism. *Chest.* 1990;98(6):1473-9. DOI:10.1378/chest.98.6.1473.
12. Dalla-Volta S., Palla A., Santolicandro A., et al. PAIMS 2: alteplase combined with heparin versus heparin in the treatment of acute pulmonary embolism. Plasminogen activator Italian multicenter study 2. *J Am Coll Cardiol.* 1992;20(3):520-6. DOI:10.1016/0735-1097(92)90002-5.
13. Chatterjee S., Chakraborty A., Weinberg I., et al. Thrombolysis for pulmonary embolism and risk of all-cause mortality, major bleeding, and intracranial hemorrhage: a meta-analysis. *JAMA.* 2014;311(23):2414-21. DOI:10.1001/jama.2014.5990.
14. Begieneman M.P., van de Goot F.R., van der Bilt I.A., et al. Pulmonary embolism causes endomyocarditis in the human heart. *Heart.* 2008;94:450-6. DOI:10.1136/hrt.2007.118638.
15. Sanchez O., Trinquart L., Caille V., et al. Prognostic factors for pulmonary embolism: the PREP Study, a prospective multicenter cohort study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;181:168-73. DOI:10.1164/rccm.200906-0970OC.
16. Meyer G., Vicaut E., Danays T., et al. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2014;370:1402-11. DOI:10.1056/NEJMoa1302097.
17. Goldhaber S.Z., Haire W.D., Feldstein M.L., et al. Alteplase versus heparin in acute pulmonary embolism: randomized trial assessing right-ventricular function and pulmonary perfusion. *Lancet.* 1993;341(8844):507-11. DOI:10.1016/0140-6736(93)90274-k.
18. Holder T., Sullivan A.E., Truong T., et al. Identification, diagnosis, treatment, and in-hospital outcomes of acute pulmonary embolism: Results from a single integrated health system. *Am Heart J.* 2019;216:136-42. DOI:10.1016/j.ahj.2019.06.016.
19. Keller K., Hobohm L., Ebner M., et al. Trends in thrombolytic treatment and outcomes of acute pulmonary embolism in Germany. *Eur Heart J.* 2020;41(4):522-9. DOI:10.1093/eurheartj/ehz236.