

Тромболитическая терапия в лечении пациентов с тромбоэмболией легочной артерии невысокого риска по данным регистра СИРеНА

Черепанова Н.А.^{1,2*}, Муллова И.С.^{1,2}, Павлова Т.В.¹, Эрлих А.Д.^{3,4}, Барбараш О.Л.⁵, Бернс С.А.⁵, Шмидт Е.А.⁵, Дупляков Д.В.^{1,2}

¹ Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия

² Самарский областной клинический кардиологический диспансер им. В.П. Полякова, Самара, Россия

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

⁴ Городская клиническая больница № 29 им. Н.Э. Баумана, Москва, Россия

⁵ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово, Россия

Цель. Изучение особенностей применения тромболитической терапии (ТЛТ) у нормотензивных пациентов с тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА) в реальной клинической практике российских стационаров.

Материал и методы. С 15.04.2018 по 15.04.2019 гг. в Российский многоцентровой наблюдательный проспективный регистр «СИРеНА» (Российский Регистр пациентов с тромбоэмболией легочной Артерии) были последовательно включены пациенты, госпитализированные с диагнозом ТЭЛА.

Результаты. За 12 мес в регистр было включено 609 пациентов с прижизненно подтвержденным диагнозом ТЭЛА. ТЛТ была проведена 152 пациентам с ТЭЛА (25%), из них по показанию «высокий риск» (шок или гипотензия) только 51 (33,8%) пациенту. У 101 пациента невысокого риска показаниями для проведения ТЛТ стали: выраженная одышка/дыхательная недостаточность – 19 (18,8%) пациентов, массивный венозный тромбоз – 7 (6,9%), признаки массивной/субмассивной ТЭЛА – 10 (9,9%), промежуточно-высокий риск – 14 (13,9%) пациентов. В качестве показаний к ТЛТ также указывались подозрение на острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST – у 3 пациентов (2,9%), высокая легочная гипертензия – у 2 (2,0%) пациентов. У 46 (45,5%) пациентов в регистре не оказалось четких указаний на причины проведения ТЛТ. Для изучения особенностей ведения пациентов с ТЭЛА невысокого риска, получавших ТЛТ (группа 1), проведен подбор пар пациентов из регистра «СИРеНА», сопоставимых по полу и возрасту, в соотношении 1:1 из пациентов с ТЭЛА невысокого риска, которым ТЛТ не выполнялась (группа 2). Госпитальная летальность составила в группе ТЛТ 4 (4%) пациента и 6 (5,9%) пациентов в группе 2 ($p=0,748$). Независимыми факторами, значимо влияющими на принятие врачом решения о выполнении ТЛТ у пациентов с ТЭЛА невысокого риска, оказались: флотирующие тромбы в венах нижних конечностей, наличие синкопов в дебюте ТЭЛА, увеличение частоты дыхательных движений свыше 22/мин, систолическое давление в легочной артерии свыше 40 мм рт.ст., в то время как вероятность выполнения ТЛТ снижалась при наличии в анамнезе кровотечений, хронической болезни почек, перенесенной в предшествующие 12 мес до операции, увеличения размеров правого предсердия (модель статистически значима $\chi^2=51,574$; $p<0,001$). Развитие кровотечений в течение госпитализации зафиксировано у 10 (9,9%) пациентов группы 1, из них тяжелые (3 степени по шкале BARC) – у 2 пациентов. У пациентов без ТЛТ чаще развивалась острая сердечная недостаточность (25,9% против 8,5%, $p=0,043$).

Заключение. В реальной клинической практике отмечается высокая частота проведения ТЛТ у пациентов с ТЭЛА невысокого риска. Наличие флотирующих тромбов в венах нижних конечностей, синкопов в дебюте ТЭЛА и высокая частота дыхательных движений (свыше 22/мин) оказались независимыми факторами, влияющими на принятие подобного решения лечащим врачом.

Ключевые слова: тромбоэмболия легочной артерии, регистр, СИРеНА, тромболитическая терапия, высокий риск, невысокий риск, исходы.

Для цитирования: Черепанова Н.А., Муллова И.С., Павлова Т.В., Эрлих А.Д., Барбараш О.Л., Бернс С.А., Шмидт Е.А., Дупляков Д.В. Тромболитическая терапия в лечении пациентов с тромбоэмболией легочной артерии невысокого риска по данным регистра СИРеНА. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2021;17(3):401-407. DOI:10.20996/1819-6446-2021-06-11.

Thrombolytic Therapy in Treatment in Patients with Pulmonary Embolism not High-risk: SIRENA Registry Data

Cherepanova N.A.^{1,2*}, Mullova I.S.^{1,2}, Pavlova T.V.¹, Erlikh A.D.^{3,4}, Barbarash O.L.⁵, Berns S.A.⁵, Schmidt E.A.⁵, Duplyakov D.V.^{1,2}

¹ Samara State Medical University, Samara, Russia

² Samara Regional Cardiology Dispensary, Samara, Russia

³ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

⁴ City Clinical Hospital №29 n.a. N.E. Bauman, Moscow, Russia

⁵ Scientific Institution Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia

Aim. To study the features of the use of thrombolytic therapy (TLT) in normotensive patients with pulmonary embolism (PE) in real clinical practice in Russian hospitals.

Material and Methods. From 04/15/2018 to 04/15/2019 patients hospitalized with a diagnosis of PE consistently were included in the Russian multicenter observational prospective register "SIRENA" (Russian Registry of pulmonary embolism).

Results. For 12 months in the registry was included 609 patients with a lifetime confirmed diagnosis of PE. TLT was performed in 152 patients with PE (25.0%), of which only 51 (33.8%) were indicated as "high risk" (shock or hypotension). In 101 not high risk patients, the indications for TLT were: severe shortness of breath/respiratory failure – 19 (18.8%), massive venous thrombosis – 7 (6.9%), signs of massive/submassive PE – 10 (9.9%), intermediate-high risk – 14 (13.9%), suspicion of acute coronary syndrome with ST segment elevation – 3 (2.9%), high pulmonary hypertension – 2 (2.0%). The other 46 (45.5%) non-high-risk patients had no clear indication of the reasons for TLT in their medical history. To study the features of management of patients with not high-risk PE who received TLT (group 1), a selection of pairs of patients from the "SIRENA" registry, comparable in

gender and age, in a ratio of 1:1 of patients with not high-risk PE who did not perform TLT (group 2). Hospital mortality was 4 (4%) patients in the TLT group and 6 (5.9%) patients in group 2 ($p=0,748$). Logistic regression analysis showed that floating blood clot in the veins of the lower extremities, syncope in the debut of PE, respiratory rate over 22 per minute were independent clinical factors that significantly influence the doctor's decision to perform thrombolysis, and probability of completion TLT decreased in the presence of a history of bleeding, chronic kidney disease, surgery in the previous 12 months, increase in the size of the right atrium on EchoCG (statistical significance of the model $\chi^2=51.574$; $p<0.001$). The development of bleeding during hospitalization was recorded only in 10 (9.9%) patients of group 1, including severe (3 stage on the BARC scale) in 2 patients. Patients without TLT more often developed an acute heart failure (25.9% vs. 8.5%, $p=0.043$).

Conclusion. In real clinical practice, there is a high frequency of TLT in patients with not high-risk PE. Floating blood clot in the veins of the lower extremities, syncope in the debut of PE, respiratory rate over 22 per minute were independent clinical factors that significantly influence the doctor's decision to perform thrombolysis.

Keywords: pulmonary embolism, register, SIRENA, thrombolytic therapy, high risk, not high risk, outcomes.

For citation: Cherepanova N.A., Mullova I.S., Pavlova T.V., Erlikh A.D., Barbarash O.L., Berns S.A., Schmidt E.A., Duplyakov D.V. Thrombolytic Therapy in Treatment in Patients with Pulmonary Embolism not High-risk: SIRENA Registry Data. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;17(3):401-407. DOI:10.20996/1819-6446-2021-06-11.

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

Received/Поступила: 02.07.2020

Accepted/Принята в печать: 17.08.2020

Введение

Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) – заболевание, которое достаточно широко распространено среди населения всех стран мира. В зависимости от гемодинамического статуса пациента госпитальная летальность варьирует от 3,2% до 28,9%, достигая 10 млн случаев в год [1,2].

Целью лечения ТЭЛА является скорейшее и наиболее полное растворение тромботических масс в легочном артериальном русле. Доказанной стратегией, позволяющей снизить госпитальную летальность у пациентов с шоком/гипотензией, является проведение тромболитической терапии (ТЛТ) (класс I/уровень B) [3]. У исходно гемодинамически стабильных пациентов действующие в период проведения нашего регистра рекомендации Европейского общества кардиологов предлагали рассматривать ТЛТ для пациентов с ТЭЛА промежуточного-высокого риска и клиническими признаками декомпенсации гемодинамики как класс IIa/уровень B [3]. При этом уточнялось, что еще предстоит установить оптимальное сочетание клинико-биохимических предикторов ранней смерти в отношении возможных кандидатов на реперфузионное лечение среди пациентов с ТЭЛА невысокого риска. Вместе с тем данные клинической практики свидетельствуют о том, что врачи нередко принимают решение о проведении ТЛТ у нормотензивных пациентов с ТЭЛА [4].

В связи с этим цель настоящего исследования состояла в изучении особенностей применения ТЛТ у нормотензивных пациентов с ТЭЛА в реальной клинической практике российских стационаров на основе анализа данных регистра «СИРЕНА».

Материал и методы

Российский многоцентровой наблюдательный проспективный регистр «СИРЕНА» (Российский Регистр пациентов с тромбоэмболией легочной Артерии) проводился на базе 20 стационаров в 15 российских городах (Биробиджан, Казань, Кемерово, Майкоп, Москва, Нижний Новгород, Пермь, Рязань, Самара, Санкт-Петербург, Сочи, Тверь, Томск, Ульяновск, Улан-Удэ).

С 15.04.2018 г. по 15.04.2019 г. в регистр были последовательно включены пациенты, госпитализированные с диагнозом ТЭЛА. Наблюдение за данными пациентами в период госпитализации до выписки из стационара/смерти осуществлялось очно, а после выписки – через 3, 6 и 12 мес – путем телефонных опросов. В данной статье рассматриваются вопросы эффективности/безопасности ТЛТ только у пациентов, которые включались в регистр «СИРЕНА» с прижизненно установленным диагнозом ТЭЛА.

Критерии включения: все без исключения пациенты, у которых в стационаре любым доступным способом были выявлены признаки, позволяющие диагностировать наличие ТЭЛА (госпитализированные с подозрением на ТЭЛА; госпитализированные с подозрением на другое заболевание, «маскирующее» ТЭЛА; пациенты, у которых симптомы и признаки ТЭЛА появились уже в стационаре во время госпитализации по иной причине).

Все пациенты, включенные в регистр, подписали добровольное информированное согласие.

Высокий риск летального исхода ТЭЛА определялся согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов при наличии таких симптомов, как гипотензия

и шок при поступлении. В отсутствие этих признаков пациенты относились к невысокому риску смерти.

Статистическая обработка проводилась с помощью программы SPSS 20 (IBM, США). Нулевая гипотеза о соответствии распределения нормальному закону проверялась с использованием теста Колмогорова-Смирнова. Количественные переменные представлены как средние значения и стандартные отклонения ($M \pm SD$) при нормальном распределении или как медиана (Me) с межквартильным интервалом [25%; 75%] при распределении, отличном от нормального. При оценке и сравнении количественных характеристик, имеющих нормальное распределение, использовался t-критерий (критерий Стьюдента) для независимых выборок, при распределении, отличном от нормального, применялся критерий Манна-Уитни. Номинальные переменные представлены как абсолютные числа и проценты. Для анализа различий частот применялся критерий хи-квадрат Пирсона. В качестве уровня статистической значимости использовалась величина $p < 0,05$. Для оценки связи признака с одним или несколькими количественными или качественными переменными применялся логистический регрессионный анализ. Предварительно выполнялся однофакторный анализ в модели логистической регрессии для выявления связей между предполагаемыми предикторами и вероятностью применения ТЛТ, затем формировались несколько регрессионных моделей с учетом выявленных взаимосвязей.

Результаты

За 12 мес в регистр СИРеНА было включено 609 пациентов с прижизненным диагнозом ТЭЛА в возрасте 19-94 лет (женщины – 50,7% [$n=309$], средний возраст – $63,0 \pm 14,5$ лет).

Компьютерная томография легочной артерии для подтверждения ТЭЛА была проведена 543 пациентам (89,2%), скинтиграфия легких и ангиография легочной артерии – по 5-ти пациентам (по 0,8%). Всего визуализирующие технологии были использованы у 90,8% пациентов, а признаки, подтверждающие ТЭЛА, были обнаружены у 493 пациентов (92,7%).

ТЛТ проводилась 152 пациентам с ТЭЛА (25,0%), из них по показанию «высокий риск» (шок или гипотензия) ТЛТ была выполнена у 51 (33,8%) пациента, тогда как оставшийся 101 пациент имел невысокий риск летального исхода. При этом в регистре в качестве показаний к проведению ТЛТ у пациентов невысокого риска были отмечены следующие клинические ситуации: выраженная одышка/дыхательная недостаточность – у 19 (18,8%) пациентов; массивный венозный тромбоз – у 7 (6,9%) пациентов; признаки массивной/субмассивной ТЭЛА – у 10 (9,9%) пациентов; промежуточно-высокий риск – у 14 (13,9%) пациен-

тов. В качестве показаний к ТЛТ также указывались подозрение на острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST у 3 пациентов (2,9%), высокая легочная гипертензия у 2 (2,0%) пациентов. У 46 (45,5%) пациентов в регистре не оказалось четких указаний на причины проведения ТЛТ.

Медиана времени от момента диагностики ТЭЛА до начала ТЛТ составила 120 мин (1-3-й квартили: 60-225 мин). У 60 пациентов (59,4%) препаратом, который использовался в качестве фибринолитика, была альтеплаза, у 37 (36,6%) – стрептокиназа, еще у 4 (4%) использовались тенектеплаза, урокиназа или другой препарат. Медиана длительности введения препаратов составляла 2,0 ч ([2,0-22,0]; минимум-максимум – 1-30,0 ч).

Для изучения особенностей ведения 101 пациента с ТЭЛА невысокого риска, получивших ТЛТ (группа 1), был проведен подбор пар пациентов из регистра, сопоставимых по полу и возрасту, в соотношении 1:1 среди пациентов с ТЭЛА невысокого риска, которым ТЛТ не выполнялась (группа 2). Исходные клинические характеристики пациентов обеих групп представлены в табл. 1. В группе ТЛТ в анамнезе у пациентов статистически значимо чаще присутствовали – хирургическое вмешательство в течение последнего года ($p=0,003$), иммобилизация по причине недавно перенесенного оперативного вмешательства ($p=0,003$), известный порок сердца ($p=0,010$), почечная недостаточность ($p=0,003$), установленный центральный венозный катетер ($p=0,02$).

В группе пациентов невысокого риска, которым выполнялась ТЛТ, заболевание дебютировало одышкой в 100% случаев, тогда как в группе 2 встречались и бессимптомные пациенты. Также в группе пациентов невысокого риска с ТЛТ статистически значимо чаще регистрировались синкопы в дебюте заболевания ($p=0,001$), цианоз ($p=0,011$), сниженная сатурация ($p=0,002$) и более высокая частота дыхания ($p=0,001$).

У 3% пациентов со стабильной гемодинамикой не было выполнено визуализирующих исследований для подтверждения ТЭЛА перед принятием решения о проведении ТЛТ (табл. 2). По данным визуализирующих методов более массивное поражение легочного сосудистого русла наблюдалось в группе пациентов с реперфузионной стратегией лечения ($p=0,007$). Определение уровня тропонина перед проведением ТЛТ выполнялось у 83,2% пациентов в группе ТЛТ, тогда как у пациентов без ТЛТ – только у 58,4% пациентов ($p < 0,001$). Повышенный уровень тропонина встречался статистически значимо чаще также в группе ТЛТ (41,7% против 25,4%; $p=0,045$).

Согласно данным эхокардиографии (ЭхоКГ) у пациентов группы 1 исходное систолическое давление в легочной артерии было статистически значимо выше

Table 1. General characteristics of patients included in the study

Таблица 1. Общая характеристика пациентов, включенных в исследование

Характеристики	Все пациенты (n=202)	Группа 1 (n=101)	Группа 2 (n=101)	p
Базовые характеристики				
Возраст, лет	62 [50;70]	62 [50;70]	62 [51;70]	0,922
Мужчины, n (%)	110 (54,5)	55 (54,5)	55 (54,5)	1,000
Койко-день, n	12 [8;15]	13 [9;16]	11 [7;14]	0,082
Анамнез, факторы риска				
ТЭЛА в прошлом, n (%)	21 (10,4)	9 (8,9)	12 (11,9)	0,489
ТГВ в прошлом, n (%)	45 (22,3)	26 (25,7)	19 (18,8)	0,237
Причина иммобилизации: операция, n (%)	9 (4,5)	0	9 (8,9)	0,003
Хирургическая операция в последние 12 мес, n (%)	31 (15,3)	8 (7,9)	23 (22,8)	0,003
Известный порок сердца, n (%)	11 (5,4)	1 (1,0)	10 (9,9)	0,010
Известный рак, n (%)	34 (16,9)	14 (13,9)	20 (20)	0,246
Центральный венозный катетер в анамнезе, n (%)	17 (8,4)	4 (4,0)	13 (12,9)	0,020
Прием гормональных препаратов за последние 12 мес, n (%)	9 (4,5)	5 (5,0)	4 (4,0)	1,000
Инсульт/ТИА в прошлом, n (%)	20 (9,9)	8 (7,9)	12 (11,9)	0,346
Известная почечная недостаточность, n (%)	19 (9,4)	3 (3)	16 (15,8)	0,003
Клинические характеристики				
Одышка, n (%)	188 (93,1)	100 (99,0)	88 (87,1)	0,001
Кровохарканье, n (%)	18 (8,9)	8 (7,9)	10 (9,9)	0,806
Боль в грудной клетке, n (%)	62 (30,7)	27 (26,7)	35 (34,7)	0,222
Синкопе, n (%)	59 (29,2)	40 (39,6)	19 (18,8)	0,001
Кашель, n (%)	29 (14,4)	10 (9,9)	19 (18,8)	0,071
Бессимптомно, n (%)	6 (3,0)	0	6 (5,9)	0,029
Объективные данные				
Систолическое АД, мм рт.ст.	130 [115;140]	128 [110;140]	130 [119;140]	0,730
Диастолическое АД, мм рт.ст.	80 [70;85]	80 [70;80]	80 [70;85]	0,707
Частота сердечных сокращений, уд/мин	92 [81;107]	94 [82;107]	95 [80;110]	0,419
Частота дыхания, п/мин	20 [18;24]	22 [19;24]	20 [18;22]	0,001
Цианоз, n (%)	57 (28,6)	37 (36,6)	20 (20,4)	0,011
Сатурация O ₂ , %	94 [90;96]	92 [90;95]	94 [91,5;97]	0,002
Данные представлены в виде Me [25%;75%] если не указано иное				
ТЭЛА – тромбоз легочной артерии, ТГВ – тромбоз глубоких вен, ТИА – транзиторная ишемическая атака, АД – артериальное давление				

(52 [45; 61] против 46 [35; 64] мм рт.ст., $p=0,026$), при меньшем размере правого предсердия (45 [40; 49] против 48 [43; 55] мм, $p=0,010$).

В течение госпитального периода было зарегистрировано 10 (5%) летальных исходов, из них в 1 группе – 4 (4%) пациента, в группе 2 – 6 (5,9%) пациентов (табл. 3), однако анализ связи проведенной ТЛТ с выживаемостью оказался затруднен из-за низкой частоты летальных исходов ($p=0,748$). Медиана дней до развития летального исхода составила 1,5 [1; 11,5] дня в группе 1 и 4 [1; 7] дня в группе 2. У 10 (5,5%) пациентов в течение госпитализации зафиксированы кровотечения, все в группе 1 (9,9%). Вместе с тем тяжелые кровотечения (3 степени по шкале BARC; Bleeding Academic Research Consortium), не приведшие к летальному исходу, зарегистрированы только у 2 пациентов.

Статистически значимых различий в частоте проведения инвазивной вентиляции легких (ИВЛ), потребности в вазопрессорах и кислородотерапии между двумя группами не было. Однако пациентам, получившим ТЛТ, реже требовался прием диуретиков (17,8% против 30,7%, $p=0,033$); также у них реже развивались проявления острой сердечной недостаточности (8,5% против 25,9%, $p=0,043$).

В результате проведенного логистического регрессионного анализа были определены независимые клинические факторы, значимо связанные с принятием врачом решения о выполнении ТЛТ (табл. 4). В модель включались только параметры, уже показавшие значимые парные различия между пациентами групп 1 и 2. Вероятность принятия клиницистом положительного решения о проведении ТЛТ увеличивали такие факторы, как наличие флотирующих тромбов в венах нижних

Table 2. Laboratory and instrumental characteristics of patients
Таблица 2. Лабораторно-инструментальные характеристики пациентов

Характеристики	Все пациенты (n=202)	Группа 1 (n=101)	Группа 2 (n=101)	p
Лабораторные данные				
Гематокрит, %	40,71±6,13	42,63±5,50	39,77±6,41	0,001
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	9,35 [7,4;12,75]	10,05 [8,05;13,30]	8,8 [6,9;11,5]	0,012
Тропонин определялся, n (%)	143 (70,8)	84 (83,2)	59 (58,4)	<0,001
Тропонин повышен, n (%)	50 (35)	35 (41,7)	15 (25,4)	0,045
Д-димер определялся, n (%)	115 (56,9)	56 (55,4)	59 (58,4)	0,670
Д-димер, мкг\л	4290 [2330,5;6735]	3643 [2197,5;6000]	5000 [2985;6000]	0,350
Эхокардиография				
Эхокардиография выполнялась, n (%)	192 (95)	101 (100)	91 (90,1)	0,002
Фракция выброса левого желудочка, %	55 [50;59,5]	58 [54;63]	58 [50;63]	0,137
Размер ПЖ, мм	33 [31;38]	32,5 [28;40]	33 [29,5;37]	0,598
Размер ПЖ >30 мм, n (%)	131 (70,8)	66 (67,3)	65 (74,7)	0,271
Размер ПП, мм	50 [45,5;56]	45 [40;49]	48 [43;55]	0,010
СДЛА, мм рт.ст.	52 [40;60,5]	52 [45;61]	46 [35;64]	0,026
СДЛА >40 мм рт.ст.	130 (76,5)	77 (86,5)	53 (65,4)	0,001
Визуализация				
Тромбоз в суральных венах, n (%)	61 (32,4)	39 (40,2)	22 (24,2)	0,019
Любой венозный тромбоз, n (%)	118 (62,8)	72 (74,2)	46 (50,5)	0,001
Любая венозная флотация, n (%)	23 (11,4)	20 (19,8)	3 (3,0)	<0,001
Визуализация с помощью КТ, n (%)	189 (93,6)	97 (96)	92 (91,1)	0,251
Число сегментов с дефектами наполнения, n	229	133	96	0,007
Любая визуализация ТЭЛА, n (%)	190 (94,1)	98 (97)	92 (91,1)	0,134
Дефекты наполнения легких на визуализации, выполненное любым способом, n (%)	170 (89)	85 (86,7)	85 (91,4)	0,3030
Данные представлены в виде Me [25%;75%] или M±SD если не указано иное				
ПЖ – правый желудочек, КТ – компьютерная томография, ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии, СДЛА – систолическое давление в легочной артерии				

конечностей, синкопальных состояний в дебюте ТЭЛА, систолическое давление в легочной артерии >40 мм рт.ст., увеличение частоты дыхательных движений свыше 22/мин. ТЛТ значительно реже проводилось при наличии в анамнезе хронической болезни почек, перенесенной в предшествующие 12 мес операции, а также увеличение размеров правого предсердия по данным ЭхоКГ. Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($\chi^2=51,574$; $p<0,001$).

Обсуждение

Из-за неоднозначности современных клинических рекомендаций относительно показаний к выполнению ТЛТ у пациентов ТЭЛА данный вид терапии в практическом здравоохранении используется и у пациентов со стабильной гемодинамикой. Данные современных регистров показывают, что системная ТЛТ у нормотензивных пациентов с ТЭЛА применяется примерно с такой же частотой, как и у гемодинамически нестабильных пациентов [5]. Так, в Германии за период 2005-2015 гг. было пролечено 885806 пациентов с ТЭЛА, при этом ТЛТ выполнялся у 23,1% гемодина-

мически нестабильных пациентов, а также у 2,3% нормотензивных пациентов [6]. Соответствующее отношение шансов для внутригоспитальной смертности среди гемодинамически стабильных пациентов было 1,28 (95% доверительный интервал 1,23-1,34, $p<0,001$) для однофакторной и 1,79 (95% доверительный интервал 1,71-1,87, $p<0,001$) для многофакторной модели [6]. По данным российского одноцентрового регистра ТЭЛА, включившего данные о 151 пациенте, ТЛТ проводили в 44% случаев, и нередко за пределами текущих рекомендаций, в том числе, у пациентов промежуточно-низкого и низкого риска [7]. При этом принятие решения о применении ТЛТ в большей степени базировалось на локализации тромботических масс – в стволе и/или главных ветвях легочной артерии. Госпитальная летальность среди всех пациентов с ТЭЛА составила 11,9%, а внутричерепные геморрагии встречались всего в 1,3% случаев.

ТЛТ позволяет быстро лизировать тромб, улучшить показатели легочной гемодинамики, но эти преимущества зачастую нивелируются крупными кровотече-

Table 3. Mortality and adverse events in the hospital

Таблица 3. Летальность и неблагоприятные события в стационаре

Параметр	Все пациенты (n=202)	Группа 1 (n=101)	Группа 2 (n=101)	p
Смерть, n (%)	10 (5)	4 (4)	6 (5,9)	0,748
Время от подтверждения ТЭЛА до смерти, ч	2 [1;7]	1,5 [1;11,5]	4 [1;7]	0,762
Неблагоприятные события в стационаре, n (%)	74 (36,6)	47 (46,5)	27 (26,7)	0,030
Развитие шока в стационаре, n (%)	2 (1,0)	0	2 (1,0)	0,154
Пневмония, n (%)	46 (22,8)	28 (27,7)	18 (17,8)	0,545
Острая сердечная недостаточность, n (%)	11 (5,4)	4 (4)	7 (6,9)	0,043
Кровотечения, n (%)	10 (4,9)	10 (9,9)	0	0,002
Тяжесть кровотечения по BARC:				-
нетяжелое (1-2 ст), n	8	8	0	
тяжелое (3 ст), n	2	2	0	
ИВЛ, n (%)	7 (3,5)	4 (4,0)	3 (3,0)	1,00
Кислородотерапия, n (%)	103 (51,0)	50 (49,5)	53 (52,5)	0,673
Внутривенный диуретик, n (%)	49 (24,3)	18 (17,8)	31 (30,7)	0,033
Прессорный препарат, n (%)	21 (10,4)	12 (11,9)	9 (8,9)	0,489
Данные представлены в виде Ме [25%;75%] если не указано иное				
ТЭЛА – тромбозомболия легочной артерии, ИВЛ – искусственная вентиляция легких				

Table 4. Influence of clinical factors on the decision to perform thrombolytic therapy

Таблица 4. Влияние клинических факторов на принятие решения о выполнении ТЛТ

Показатель	ОШ (95% ДИ)	p
СДЛА >40 мм рт.ст.	6,761 (2,439-18,743)	<0,001
Флотация тромба в венах нижних конечностей	11,606 (2,223-60,604)	0,004
Хроническая болезнь почек в анамнезе	0,105 (0,021-0,528)	0,006
Операция в предшествующие 12 мес	0,190 (0,051-0,709)	0,013
Частота дыхательных движений	1,124 (1,023-1,235)	0,015
Размер правого предсердия по ЭхоКГ	0,957 (0,0917-0,994)	0,044
Синкопальное состояние	1,666 (0,734-3,781)	0,223
ТЛТ – тромболитическая терапия, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал, СДЛА – систолическое давление в легочной артерии, ЭхоКГ – эхокардиография		

ниями [8]. Так, по данным крупного японского регистра венозных тромбозомболических событий COMMAND тромболитическая терапия была проведена у 180 из 1549 пациентов с ТЭЛА [9]. При анализе авторы разделили пациентов на две группы: тяжелая ТЭЛА, которая определялась как наличие шока/коллапса или массивной окклюзии легочного артериального русла и нетяжелая ТЭЛА, куда относилась субмассивная и немассивная окклюзия легочного артериального русла). При этом 10-дневная смертность среди пациентов с тяжелой ТЭЛА, получивших ТЛТ, составила 14% против 36% среди больных, которым ТЛТ не выполнялась ($p=0,02$). При этом крупные кровотечения в течение первых 10 сут с момента госпитализации были зафиксированы у 12% пациентов группы ТЛТ против 5,6% в группе без ТЛТ ($p=0,09$). В группе пациентов с нетяжелой ТЭЛА ана-

логичные показатели составили: смертность 0,8% и 1,6% ($p=0,75$), крупные кровотечения 0,8% и 1,3% ($p=0,83$), соответственно. В представленном нами регистре СИРеНА госпитальная летальность нормотензивных пациентов с ТЭЛА была невысокой, а также не было зафиксировано ни одного фатального кровотечения после применения ТЛТ.

Считается, что нормотензивные пациенты с ТЭЛА с признаками дисфункции правого желудочка и повреждения миокарда имеют высокий риск ранней смерти и декомпенсации [10]. Эту категорию пациентов рекомендации европейского общества кардиологов (2014) также предлагали рассматривать как кандидатов для проведения ТЛТ (класс IIa/уровень В) [3]. Однако крупное исследование PEITHO продемонстрировало, что проведение ТЛТ у нормотензивных пациентов, основанное на этих критериях, приводит к снижению смертности (2,6% в группе ТЛТ против 5,6% в группе без ТЛТ, $p=0,015$), что, однако, нивелировалось увеличением частоты крупных внечерепных кровотечений (6,3% в группе ТЛТ против 1,5% в группе без ТЛТ) и инсультов (2,4% в группе ТЛТ против 0,2% в группе без ТЛТ) [11]. Данные этого исследования свидетельствуют о том, что нам необходимы дополнительные критерии для обоснования пользы проведения ТЛТ у пациентов с ТЭЛА невысокого риска смерти.

В нашем исследовании показано, что флотация тромбов в венах нижних конечностей, наличие синкопэ в дебюте ТЭЛА, увеличение ЧДД свыше 22 движ/мин, систолическое давление в легочной артерии по ЭхоКГ >40 мм рт.ст. в перспективе, после проведения спланированных исследований могут послужить дополнительными критериями для проведения ТЛТ. Инте-

ресно, что в группе пациентов, получивших ТЛТ, на госпитальном этапе была меньше потребность в диуретиках (17,8% против 30,7%, $p=0,033$), что может косвенно свидетельствовать о большем риске развития правожелудочковой сердечной недостаточности у пациентов без ТЛТ. Возможно, что и этот параметр можно использовать в качестве вторичной конечной точки при планировании будущих исследований.

Ограничения исследования

У 3% пациентов со стабильной гемодинамикой не было выполнено визуализирующих исследований для подтверждения наличия ТЭЛА, в то время как проведение данного обследования у остальных больных данной группы позволило выявить дефекты контрастирования в 86,7% случаев. Маркеры повреждения миокарда также определялись не у всех пациентов с ТЭЛА. Следует также отметить, что зачастую показаниями к ТЛТ были выраженная одышка и наличие высокой легочной гипертензии, что в отрыве от комплексной оценки пациента не может служить обоснованием в пользу проведения ТЛТ.

References / Литература

1. Smith SB, Geske JB, Kathuria P, et al. Analysis of national trends in admissions for pulmonary embolism. *Chest*. 2016;150(01):35-45. DOI:10.1016/j.chest.2016.02.638.
2. Heit JA, Spencer FA, White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;41:3-14. DOI:10.1007/s11239-015-1311-6.
3. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J*. 2014;35(43):3033-69. DOI:10.1093/eurheartj/ehu283.
4. Howard LS. Thrombolysis for PE: less is more? *Thorax* 2018;0(0):1-2. DOI:10.1136/thoraxjnl-2017-211141.
5. Holder T, Sullivan AE, 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.
6. Keller K, Hobohm L, Ebner M, et al. Trends in thrombolytic treatment and outcomes of acute pulmonary embolism in Germany. *Eur Heart J*. 2020;41:522-9. DOI:10.1093/eurheartj/ehz236.
7. Botova SN, Pochinka IG, Dvornikova MI, et al. Clinical attributes of pulmonary embolism according to

Сведения об Авторах / About the Authors

Черепанова Наталья Александровна [Natalya A. Cherepanova]
ORCID 0000-0002-7704-0866

Муллова Ирина Сергеевна [Irina S. Mullova]
ORCID 0000-0002-9321-6251

Павлова Татьяна Валентиновна [Tatiana V. Pavlova]
ORCID 0000-0003-3927-3498

Эрлих Алексей Дмитриевич [Alexey D. Erlikh]
ORCID 0000-00003-0607-2673

Участники Регистра

Биробиджан: Жукова Н.

Казань: Маянская С., Гильманов А., Ахундов Р., Сафина Э., Руднева Т., Салахутдинова Л., Ризатдинова Ф.

Кемерово: Барбараш О., Херасков В., Шмидт Е., Клименкова А., Неешпапа А.

Москва: Мерай И., Бабаева Л., Тетерина М., Романенко К., Арютина О., Бернс С., Эрлих А., Игнатенко О., Каллагов Д., Кузуб А., Клименко А., Стрельникова Ю., Веселов Г., Пичугина Т., Куренков Д., Кулаков В., Пиксина Г., Андреев Д., Батурина О., Чашкина М.

Нижний Новгород: Ботова С., Починка И., Юркова К., Королева Л., Ковалева Г., Злобина Д.

Заключение

Данные российского регистра СИРеНА продемонстрировали неоправданно высокую частоту использования тромболитической терапии у нормотензивных пациентов с ТЭЛА. Клиницистам перед применением ТЛТ необходимо тщательно взвешивать соотношение риск/польза от данного вида вмешательства, используя весь доступный лабораторно-инструментальный арсенал, что позволит улучшить прогноз пациентов и избежать геморрагических осложнений.

Отношения и Деятельность: нет.

Relationships and Activities: none.

Финансирование: Работа выполнена без задействования грантов и финансовой поддержки от общественных, некоммерческих и коммерческих организаций.

Funding: The study performed out without the involvement of grants and financial support from public, non-profit and commercial organizations.

- the hospital register. *Cardiology: news, opinions, training* 2016;3:95-9 (In Russ.) [Ботова С.Н., Починка И.Г., Дворникова М.И. и др. Клиническая характеристика тромбозов легочной артерии по данным госпитального регистра. *Кардиология: новости, мнения, обучение* 2016;3: 95-9].
8. Ucar YE. Update on Thrombolytic Therapy in Acute Pulmonary Thromboembolism. *Eurasian J Med*. 2019;51(2):186-90. DOI:10.5152/eurasianjmed.2019.19291.
 9. Nishimoto Y, Yamashita Y, Morimoto T, et al. Thrombolysis with tissue plasminogen activator in patients with acute pulmonary embolisms in the real world: from the COMMAND VTE registry. *J Thromb Thrombolysis*. 2019;48:587-95. DOI:10.1007/s11239-019-01913-x.
 10. 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.
 11. 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.

Барбараш Ольга Леонидовна [Olga L. Barbarash]

eLibrary SPIN 5373-7620, ORCID 0000-0002-4642-3610

Бернс Светлана Александровна [Svetlana Alexandrovna Berns]
ORCID 0000-0003-1002-1895

Шмидт Евгения Александровна [Evgenia A. Schmidt]
ORCID 0000-0003-3215-2140

Дупляков Дмитрий Викторович [Dmitry V. Duplyakov]
ORCID 0000-0002-6453-2976

Пермь: Лапин О., Сыромятникова Л., Духанина Е., Панькова Е., Шкуратова., Жуйкова Т., Качина И., Алиева Э.

Самара: Дупляков Д., Антимонова М., Муллова И., Черепанова Н., Лексина А.

Санкт-Петербург: Черкашин М., Рыков И., Наперов Е.
Сочи: Зыков М., Бедикян А., Круберг Л., Селиванова Н., Мартиросян Е.

Рязань: Никулина Н., Тереховская Ю.

Тверь: Алексеев Д., Разыграев Р., Голубева М., Полевова И.

Томск: Рябов В., Васильцева О., Сыркина А., Лебедева М.

Улан-Удэ: Донирова О., Дониров Б., Булутова Н.

Ульяновск: Мензоров М., Касалинская В.