

## РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ТЕНЕКТЕПЛАЗЫ ПРИ МАССИВНОЙ ТРОМБОЭМБОЛИИ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Р. Раджан\*, Р. Натараджан, Г. Виджейрагхаван

Институт медицинских исследований штата Керала. Индия, Тривандрум

**Результаты применения тенектеплазы при массивной тромбоземболии легочной артерии. Клинический случай**

Р. Раджан\*, Р. Натараджан, Г. Виджейрагхаван

Институт медицинских исследований штата Керала. Индия, Тривандрум

Тромбоземболия легочной артерии (ТЭЛА) — это жизнеугрожающее состояние, которое может привести к летальному исходу в любом возрасте. Наиболее значимым изменением в представлениях о ТЭЛА за последние десятилетия стало понимание того, что это не самостоятельное заболевание, а осложнение венозной тромбоземболии. В литературе высказывают противоречивое мнение о возможности применения активатора тканевого плазминогена — тенектеплазы. Описывают клинический случай применения тенектеплазы у 42-летней женщины с острой массивной ТЭЛА и его результаты. В описанном случае ТЭЛА наблюдалась одновременно с диабетическим кетоацидозом. У пациентки, госпитализированной в течение 24 ч после появления симптомов, наблюдали полное разрушение тромба по данным компьютерной ангиографии легких. Это один из первых случаев эффективного применения тенектеплазы у пациентов с массивной ТЭЛА и диабетическим кетоацидозом.

**Ключевые слова:** тромбоземболия легочной артерии, тромбоз глубоких вен, тканевой активатор плазминогена, диабетический кетоацидоз.

**РФК 2011;7(1):42-48**

**Results of tenecteplase use in massive pulmonary thromboembolism. Clinical case**

R. Rajan\*, R. Natarajan, G. Vijayaraghavan

Kerala Institute of Medical Sciences. P.B.No.1, Anayara P.O, Trivandrum - 695 029, Kerala, India

Pulmonary thromboembolism (PTE) — a life-threatening condition that can lead to death at any age. PTE — is not an independent disease, but it is a complication of venous thromboembolism. Conflicting opinions about the possibility of using tissue plasminogen activator (tenecteplase) expressed in the literature. Clinical case of the tenecteplase use in 42 years old woman with acute massive PTE and its results are described. PTE in the case was observed simultaneously with diabetic ketoacidosis. Full resolution of this thrombus according to computer pulmonary angiography was observed in patient hospitalized within 24 hours after symptom onset. This is one of the first cases of effective application of the tenecteplase in patients with massive PTE and diabetic ketoacidosis.

**Key words:** pulmonary thromboembolism, deep vein thrombosis, tissue plasminogen activator, diabetic ketoacidosis.

**Rational Pharmacother. Card. 2011;7(1):42-48**

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): cardiology08@yahoo.com

Тенектеплаза — активатор тканевого плазминогена (АТП), производимый по рекомбинантной ДНК технологии. Тромбоземболия легочной артерии (ТЭЛА) — жизнеугрожающее состояние с высоким риском смерти. Основным этиологическим фактором ТЭЛА являются тромбы, образующиеся в глубоких венах нижних конечностей. В редких случаях источником тромбов могут быть вены таза, почек, верхних конечностей и правых отделов сердца. Проникая в легкие, крупные тромбы могут задерживаться в зоне бифуркации главной легочной артерии или долевых ветвей и вызывать гемодинамические расстройства. Небольшие тромбы обычно проникают в дистальные отделы сосудистого русла, вызывая окклюзии сосудов на периферии легких. Этот процесс, как правило, сопровождается болью плеврального характера за счет индуцирования воспаления париетальной плевры. Чаще развивается тромбоземболия в области нижних долей легких, и тромбы могут быть множественными [1].

*Сведения об авторах:*

**Раджан Раджеш** — врач-исследователь, старший аспирант отделения кардиологии Института медицинских исследований штата Керала

**Натараджан Рамеш** — кардиолог-интервенционист, старший консультант того же института

**Виджейрагхаван Говиндана** — руководитель отделения кардиологии, заместитель директора того же института

Считается, что сахарный диабет (СД) и его метаболические осложнения характеризуются повышением свертываемости крови [2,3]. Расстройства коагуляции при СД включают увеличение уровней свертывающих факторов в плазме, повышение уровней маркеров коагуляции, усиление агрегации тромбоцитов, ингибирование фибринолиза и снижение уровней ингибирования коагуляции [2-5]. Диабетический кетоацидоз (ДКА) характеризуется повышением риска тромбоза артерий; появляется все больше данных, подтверждающих его ассоциацию с венозной тромбоземболией [2].

### Клинический случай

Домохозяйка 42-х лет (индекс массы тела 31,2 кг/м<sup>2</sup>) с недавно установленным диагнозом СД, получавшая коррекцию питания, госпитализирована в отделение неотложной помощи с жалобами на дискомфорт в левой половине грудной клетки с выраженной одышкой и потоотделением. Одышка появилась за 1 день до госпитализации. В местной клинике ей проведена небулайзерная терапия. Так как одышка прогрессировала, больная была направлена в Институт медицинских исследований штата Керала. В анамнезе был приступ сильной боли, но через 10 мин боль значительно уменьшилась, при этом одышка сохранилась. В

анамнезе пациентки данных за артериальную гипертензию (АГ), ишемическую болезнь сердца (ИБС), бронхиальную астму или цереброваскулярные заболевания не было. Аллергических реакций на лекарственные препараты не было. У пациентки был семейный анамнез ИБС и гистерэктомия 6 лет назад.

При обследовании сознание сохранено, температура тела нормальная, частота сердечных сокращений 112 уд/мин, АД – 100/70 мм рт.ст. Выявлено набухание шейных вен, а также третий тон при аускультации правого желудочка. При физикальном обследовании отклонений от нормы не выявлено.

### Лабораторное и инструментальное обследование

При рентгенологическом обследовании грудной клетки отклонений от нормы не выявили (рис. 1). Первоначально пациентку госпитализировали в местную клинику. На ЭКГ, выполненной при поступлении, выявлен S1Q3T3 тип ЭКГ, что зафиксировано в документации пациента. На ЭКГ пациентки в момент поступления в нашу клинику выявили синусовую тахикардию, ЧСС – 116 уд/мин, отклонение электрической оси сердца вправо на 30 градусов, депрессию сегмента ST и инверсию зубца T в 3 отведении и AVF, инверсию зубца T в V1-V6 (рис. 2). При эхокардиографии выявили сохраненную систолическую функцию левого желудочка, ФВ-60%, расширение правого предсердия, правого желудочка, легочной артерии, гипокинезию свободной стенки правого желудочка с умеренной регургитацией в трикуспидальном клапане, умеренную легочную регургитацию, систолическое давление в легочной арте-

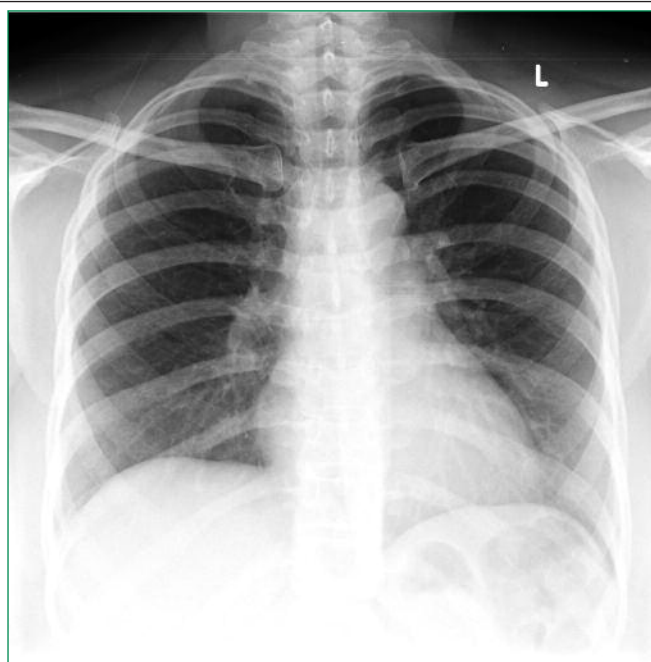


Рисунок 1. Рентгенограмма органов грудной клетки пациентки (объяснение в тексте)

рии 48 мм рт.ст.; межжелудочковая и межпредсердная перегородки без изменений. Допплеровское исследование вен нижних конечностей не выявило признаков тромбоза глубоких вен. При проведении компьютерной томографии сосудов легких выявлены признаки ТЭЛА: расширение ствола легочной артерии, левой легочной артерии (ЛЛА), правой легочной артерии (ПЛА). Дефекты наполнения выявлены в ЛЛА, ПЛА и их сегментарных ветвях (рис. 3).

При лабораторном обследовании: глюкоза крови бо-

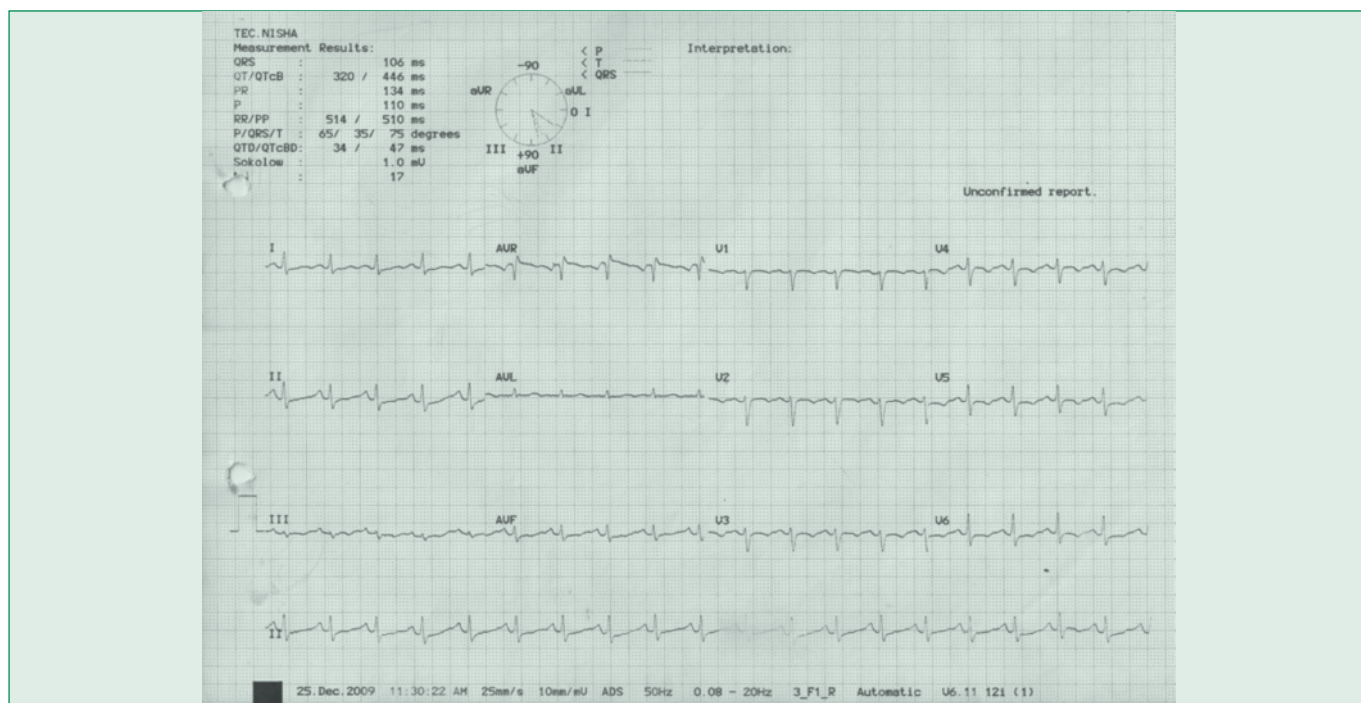


Рисунок 2. Электрокардиограмма пациентки при поступлении (объяснение в тексте)



Рисунок 3. Компьютерная томография сосудов легких пациентки при поступлении (объяснения в тексте)

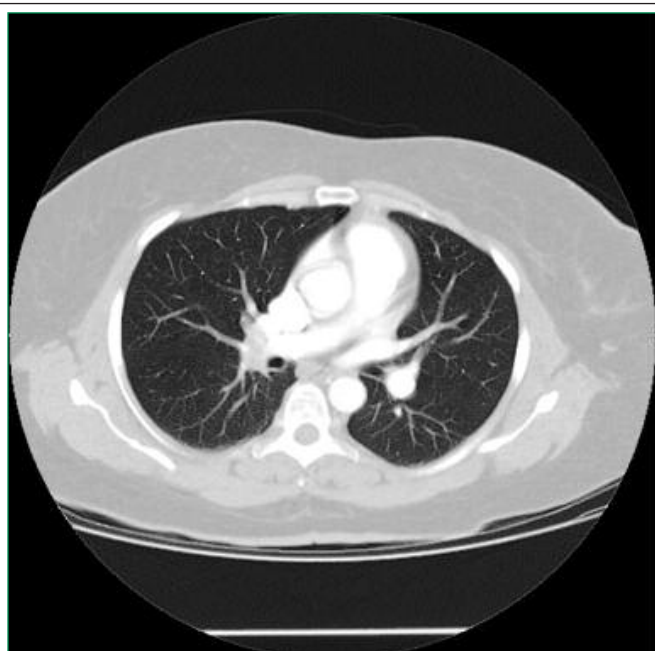


Рисунок 4. Компьютерная томография сосудов легких пациентки через 3 дня после проведения терапии (объяснения в тексте)

лее 500 мг%, кетоновые тела в моче положительные, D-димер 2023,7 нг/мл, тропонин Т и МВ фракция креатинфосфокиназы — без отклонений от нормы, гликозилированный гемоглобин — 13,3%, общий холестерин — 225 мг/дл, холестерин ЛПНП — 146 мг/дл, при газовом анализе артериальной крови рН составил 7,2, парциальное напряжение углекислого газа 29,86 мм рт.ст., парциальное напряжение кислорода — 67 мм рт.ст. Результаты серологических исследований на антинуклеарные, антинейтрофильные и антифосфолипидные антитела оказались отрицательными.

## Лечение

После установления диагноза ТЭЛА по данным компьютерной ангиографии произведена внутривенная инъекция тенектеплазы 40 мг (8 мл). В тот же день начато подкожное введение эноксапарина 80 мг 2 раза в день. На 2 день после поступления начали давать таблетки варфарина в дозе 10 мг. С целью коррекции кетоацидоза немедленно начали инфузию инсулина и гидратацию. Вскоре после тромболитического лечения симптоматика существенно уменьшилась. На эхокардиограмме через день после тромболитического лечения выявили уменьшение размеров правого желудочка и улучшение функции правого желудочка. При повторном проведении компьютерной томографии сосудов легких через 3 дня после проведения терапии выявлено полное разрешение тромбов в ЛЛА и ее сегментарных ветвях, а также значительное уменьшение тромбов в сегментарных ветвях ПЛА (рис. 4). После стабилизации состояния рН крови составил 7,4.

## Обсуждение

Клиническая картина ТЭЛА может варьировать от внезапного гемодинамического коллапса до постепенно прогрессирующей одышки. ТЭЛА вызывает уменьшение поперечного сечения легочного сосудистого ложа, что приводит к увеличению резистентности сосудов, увеличению постнагрузки правого желудочка. Если постнагрузка увеличивается в значительной степени, то может развиваться правожелудочковая недостаточность. Кроме того, гуморальный и рефлекторный механизмы способствуют констрикции легочных артерий. Как правило, после начала антикоагулянтной терапии разрешение тромба развивается достаточно быстро — в течение 2 нед. Случаи длительного сохранения тромбов, вызывающих легочную гипертензию и другие симптомы, достаточно редки.

У пациентов с респираторной симптоматикой и без признаков заболеваний легких необходимо проводить активный диагностический поиск ТЭЛА. Симптомы ТЭЛА являются неспецифическими, поэтому необходима настороженность в отношении этого состояния, особенно у пациентов с факторами риска. В случае подозрения на ТЭЛА пациента необходимо госпитализировать в отделение реанимации. Согласно результатам исследования PIOPED, наиболее распространенными симптомами ТЭЛА оказались одышка (73%), боль в груди по типу плеврита (66%), кашель (37%) и кровохарканье (13%) [2].

Окончательный диагноз ТЭЛА можно установить при проведении одного из трех исследований: 1) компьютерной томографии с ангиографией сосудов легких;

2) ангиографии легких; 3) сцинтиграфии легких с определением соотношения вентиляция/перфузия. После установки диагноза ТЭЛА необходимо оценить функцию правого желудочка. В описанном выше клиническом случае диагноз ТЭЛА был установлен на основании данных компьютерной ангиографии, эхокардиографических признаков дилатации и дисфункции правого желудочка, повышения уровня D-димеров.

Компьютерная томография с ангиографией сосудов легких на современных мультidetекторных сканнерах является методом выбора диагностики ТЭЛА. Современные приборы позволяют просканировать практически все сосуды легких и получить прямую визуализацию тромба в сосуде. Отрицательные результаты этого обследования характеризуются прогностической точностью 98%, чувствительностью 83% и специфичностью 96% [3,5].

Частота ТЭЛА увеличивается с возрастом. Частота фатальных тромбоемболий, вероятно, выше, чем это считалось ранее, и в одном из исследований ТЭЛА являлась причиной 5% всей смертей в течение периода наблюдения [6]. Около 90% пациентов погибают в течение 1-2 ч после возникновения первых симптомов [7]. Эффективность тромболитической терапии у этих пациентов не вызывает сомнений [8].

Тенектеплаза обладает рядом преимуществ по сравнению со стрептокиназой, урокиназой и альтеплазой, которые одобрены для применения при ТЭЛА. Эти преимущества включают более простой путь введения – болюсно инъекционно, более быстрое развитие эффекта, более продолжительный период полураспада, более высокую чувствительность к фибрину и большую резистентность к ингибированию активатором плазминогена 1 [9-12]. При применении у пациентов с ИМ тенектеплазы риск кровоизлияний в мозг оказался таким же, как и при применении альтеплазы, однако риск внечерепных кровоизлияний оказался ниже по сравнению с альтеплазой [13]. Если эффективность тромболитической терапии в краткосрочном периоде в отношении сохранения жизни и выживания в течение 90 дней пациентов с массивной и субмассивной тромбоемболией не вызывает сомнений [8], то долгосрочная эффективность не изучена. В данном случае введение 40 мг тенектеплазы привело к существенному улучшению субъективных симптомов и рентгенологических параметров пациентов с ТЭЛА.

Проведение тромболитической терапии возможно в течение 2 нед с момента появления симптомов. Однако максимальный эффект возможен при его выполнении в течение первых 48 ч. В данном случае проведение тромболитической терапии в течение 24 ч от момента появления симптомов привело к полному разрушению тромба по данным компьютерной томографии. Другим интересным аспектом приведенного клинического случая является ассоциация

ТЭЛА с ДКА. В данном случае можно предположить дополнительное тромбогенное воздействие диабетического кетоацидоза. ДКА ассоциирован с повышением риска тромбоемболии и есть свидетельства о его связи с венозной тромбоемболией [14]. Однако описаний случаев развития массивной ТЭЛА как осложнений ДКА очень мало [14,15]. В то же время, у пациентов с диабетом повышен риск венозной тромбоемболии по сравнению с лицами без СД [16]. Ранее отмечено субклиническое усиление коагуляции при ДКА [17,18]. Снижение внутрисосудистого объема, обусловленное ДКА, может приводить к тромбозу основных кровеносных сосудов, поэтому гемодинамический дефект у этих пациентов будет более выраженным [19].

### Спектр тяжести заболеваний

Отношение польза/риск применения тенектеплазы в значительной степени зависит от клинической ситуации у каждого конкретного пациента.

#### а) Остановка сердца

У 2-20% пациентов с ТЭЛА развивается остановка сердца, поэтому частота смертности составляет 66-95% [20,21]. У этой категории пациентов тромболитическая терапия показана и не имеет абсолютных противопоказаний. Такой подход к терапии способствует улучшению спонтанной циркуляции и может способствовать улучшению выживаемости [22].

#### б) Массивная тромбоемболия

Пациенты с гемодинамической нестабильностью (систолическое АД < 90 мм рт.ст.) или респираторным дистрессом составляют примерно 5% от всех пациентов с ТЭЛА, а частота смерти этих пациентов составляет 22-53% [20,21]. Ранняя тромболитическая терапия способствует улучшению выживаемости этих больных, а противопоказания в основном относительные.

#### в) Субмассивная тромбоемболия легких

У 23-40% пациентов с нормальной гемодинамикой (систолическое АД > мм рт.ст.) и без признаков шока могут быть признаки и симптомы дисфункции правого желудочка [20,23]. Частота смерти этих пациентов составляет 8-13% с высокой частотой осложнений и риском развития легочной гипертензии и сердечно-сосудистых заболеваний в будущем [24,25]. Тромболитическая терапия способствует уменьшению нагрузки на правый желудочек.

### Регистры

В регистрах ICOPER (International Cooperative Pulmonary Embolism Registry) [21] и MAPPET (Management Strategy and Prognosis of Pulmonary Embolism) [26] показано, что у пациентов с ТЭЛА, нормальным АД и эхокардиографическими признаками дисфункции правого желудочка высокая частота осложнений и более агрессивные подходы к терапии могут быть оправданны.

## Клинические исследования применения фибринолитических препаратов при ТЭЛА

В многочисленных исследованиях показано, что у пациентов с ТЭЛА, получающих фибринолитическую терапию, наблюдается более быстрое снижение степени легочной гипертензии и улучшение функции правого желудочка по сравнению с больными, получающими только антикоагулянтную терапию.

В 1970 г. было проведено первое рандомизированное исследование применения урокиназы при тромбоэмболии легких (исследование UPET) [27] по сравнению с терапией гепарином. В течение первых 24 ч при применении урокиназы наблюдали улучшение результатов сканирования легких, ангиограммы легких и снижение давления в правом желудочке. В последующем существенных различий зафиксировано не было. В ряде других исследований [28-32], в которых сравнили фибринолитическую терапию стрептокиназой и альтеплазой с гепарином, показан выраженный положительный эффект в отношении снижения смертности и рецидивов ТЭЛА по сравнению с антикоагулянтной терапией.

В рандомизированном исследовании [25,33] по сравнению стрептокиназы и урокиназы с гепарином у пациентов с хронической обструкцией сосудов показано, что фибринолитические препараты уменьшают хроническую обструкцию сосудов, вероятность развития персистирующей легочной гипертензии и дисфункции правого желудочка, ассоциированные с легочной гипертензией.

В исследовании MAPPET-3 [34] проанализирован возможный эффект тромболизиса при субмассивной ТЭЛА. Частота комбинированной конечной точки (смерть или усиление терапии) у пациентов, получивших тромболизис, оказалась значительно меньше.

## Исследования применения тенектеплазы при ТЭЛА

В рандомизированном исследовании по оценке эффекта тенектеплазы на дисфункцию правого желудочка у пациентов с ТЭЛА показано, что однократное введение тенектеплазы ассоциировалось с улучшением функции правого желудочка [35]. В настоящее время проводится крупное европейское исследование эффективности применения тромболизиса при ТЭЛА (PEITHO) [36]. В это исследование включают пациентов с ТЭЛА, нормальным уровнем АД, увеличением правого желудочка по данным эхокардиографии и повышением уровней тропонинов. Пациентов рандомизируют в группы либо болюсного режима тенектеплазы и гепарина, либо монотерапии тенектеплазой.

Целью исследования TROICA [37] была оценка эффективности тенектеплазы у пациентов с остановкой

сердца, в том числе без одобренных на сегодняшний день показаний для тромболизиса, таких как ИМ с подъемом сегмента ST и массивная ТЭЛА (n=1500). После исследования был проведен мета-анализ, в который включили 926 пациентов из 8 исследований. В данном мета-анализе сделано заключение о том, что тромболизис, назначаемый во время сердечно-легочной реанимации, достоверно улучшал спонтанную циркуляцию, 24-часовую выживаемость и выживаемость до момента выписки, что оказалось противоположным результатам исследования TROICA [37]. В литературе есть несколько описаний клинических случаев применения при массивной ТЭЛА тенектеплазы, направляемой катетером [38].

## Кровотечения как осложнения тромболитической терапии

Тромболитическая терапия ассоциирована со значительным риском кровотечения, особенно при наличии предрасполагающих факторов и заболеваний. Анализ данных рандомизированных исследований [39-46] показал, что кумулятивная частота больших кровотечений составляет 13%, а частота кровоизлияний в мозг/фатальных кровотечений — 1,8%. В последних исследованиях [46,47] частота жизнеугрожающих кровотечений оказалась еще ниже. Частота кровотечений, ассоциированных с тромболизисом, меньше, если для подтверждения ТЭЛА применяются неинвазивные методики визуализации [48], что становится основной стратегией, широко применяемой в последние 10 лет.

Таким образом, тромболизис — это терапия первой линии у пациентов с тромбоэмболией и высоким риском [49] вследствие развития кардиогенного шока и персистирующей артериальной гипертензии с небольшим количеством абсолютных противопоказаний.

На практике применяется интегрированный подход к стратификации риска пациентов с острой тромбоэмболией (рис. 5). У пациентов с тромбоэмболией без высокого риска осложнений рутинное применение тромболизиса не показано, но у отдельных пациентов с ТЭЛА и средним риском осложнений тромболизис может быть показан с учетом риска кровотечений. У пациентов с тромбоэмболией и низким риском тромболизис не показан. Пока недостаточно данных об эффективности и безопасности применения тенектеплазы при данном состоянии.

У данной пациентки проведение тромболизиса было оправдано гемодинамической нестабильностью, дисфункцией правого желудочка и гипотензией. Эти факторы определили целесообразность проведения тромболизиса, так как риск осложнений был менее значим, чем вероятный положительный эффект в отношении спасения жизни пациентки.

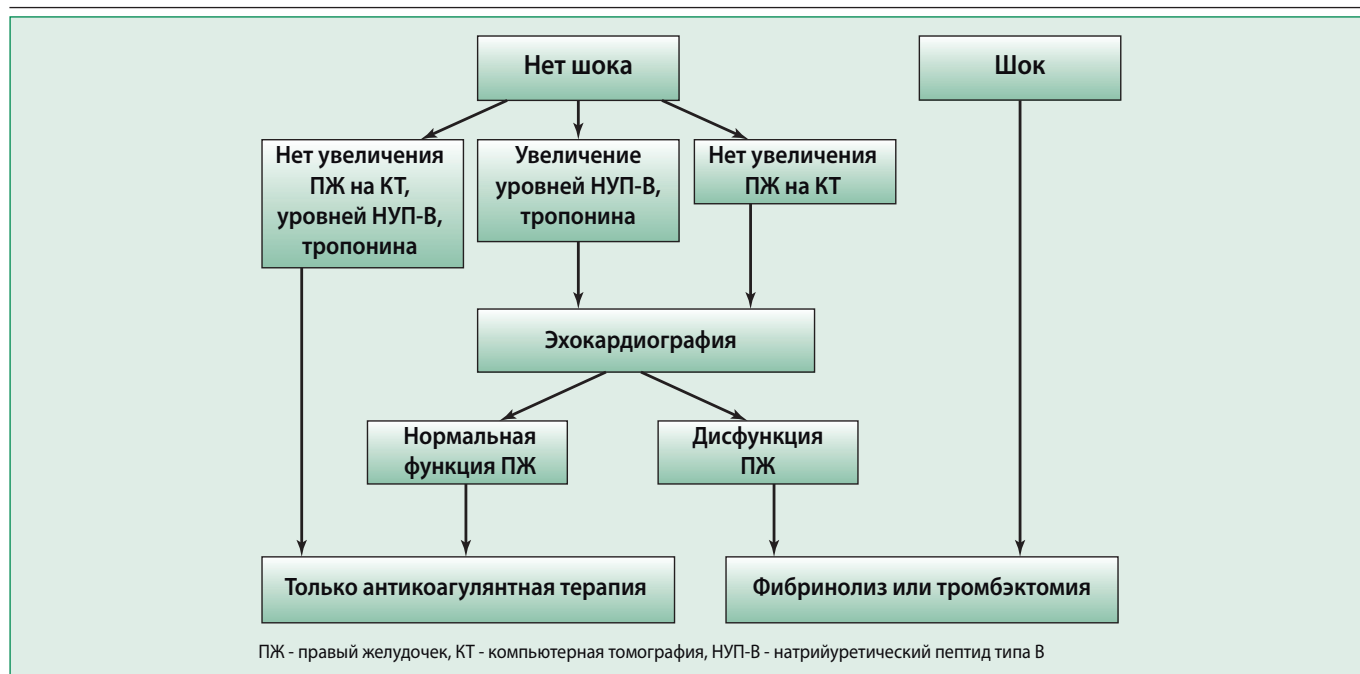


Рисунок 5. Интегрированный подход к стратификации риска пациентов с острой тромбоэмболией

## Заключение

Вне зависимости от возраста, пола и расы ТЭЛА является жизнеугрожающим состоянием с высокой смертностью. Ранняя диагностика и определение тяжести тромбоэмболии способствуют выбору правильной тактики лечения. Современные диагностические технологии позволяют своевременно установить диагноз и начать терапию. Ассоциация ДКА и тромбоэмболии легких нуждается в дальнейшем изучении для оценки целесообразности ранней антикоагулянтной те-

рапии с профилактическими целями и повышении осторожности в отношении риска развития тромбоэмболии у пациентов с ДКА. Тромболизис тенектеплазой – это оправданный способ лечения массивной ТЭЛА. Антикоагулянтная терапия показана в таких случаях вне зависимости от результатов тромболизиса или эмболэктомии. Для выбора оптимальных подходов к терапии необходимы дальнейшие многоцентровые исследования.

## Литература

1. Miller E.J., Marques M.B., Simmons G.T. Etiology of Pulmonary Thromboembolism in the Absence of Commonly Recognized Risk Factors. *Am J Forensic Med Pathol* 2003 Dec;24(4):329-33.
2. Shujaat A., Shapiro J.M. Massive pulmonary embolism in diabetic ketoacidosis and non-ketotic hyperosmolar state: case series and review of the literature. *Clin Intensive Care* 2004; 15(2/3): 73-77.
3. Nordt T.K., Bode C. Impaired endogenous fibrinolysis in diabetes mellitus: mechanisms and therapeutic approaches. *Semin Thromb Hemost* 2000; 26(5):495-501.
4. Carr M.E. Diabetes mellitus: a hypercoagulable state. *J Diabetes Complications* 2001; 15(1): 44-54.
5. Ceriello A., Giugliano D., Quattraro A. et al. Evidence for a hyperglycaemia-dependent decrease of antithrombin III-thrombin complex formation in humans. *Diabetologia* 1990; 33(3):163-167.
6. Hansson P.O., Welin L., Tibblin G., Eriksson H. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in the general population. 'The Study of Men Born in 1913'. *Arch Intern Med* 1997;157(15):1665-1670.
7. Worsley D.F., Alavi A. Comprehensive analysis of the results of the PIOPE Study. Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis Study. *J Nucl Med* 1995;36(12):2380-7.
8. Refino C.J., Paoni N.F., Keyt B.A. et al. A variant of t-PA (T103N, KHRR 296-299 AAAA) that, by bolus, has increased potency and decreased systemic activation of plasminogen. *Thromb Haemost* 1993;70(2):313-9.
9. Quiroz R., Kucher N., Zou K.H. et al. Clinical validity of a negative computed tomography scan in patients with suspected pulmonary embolism. *JAMA* 2005;293(16):2012-17.
10. Perrier A., Bounameaux H. Accuracy or outcome in suspected pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2006; 354(22): 2383-85.
11. Goldhaber S.Z. Pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1998;339(2):93-104.
12. Stein P.D., Hull R.D., Raskob G. Risks for major bleeding from thrombolytic therapy in patients with acute pulmonary embolism. Consideration of noninvasive management. *Ann Intern Med* 1994;121(5):313-7.
13. Keyt B.A., Paoni N.F., Refino C.J. et al. A faster-acting and more potent form of tissue plasminogen activator. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994;91(9):3670-4.
14. Collen D., Stassen J.M., Yasuda T. et al. Comparative thrombolytic properties of tissue-type plasminogen activator and of a plasminogen activator inhibitor-1-resistant glycosylation variant, in a combined arterial and venous thrombosis model in the dog. *Thromb Haemost*. 1994;72(1):98-104.
15. Benedict C.R., Refino C.J., Keyt B.A. et al. New variant of human tissue plasminogen activator (TPA) with enhanced efficacy and lower incidence of bleeding compared with recombinant human TPA. *Circulation* 1995;92(10):3032-40.
16. Petrauskienė V., Falk M., Waernbaum I. et al. The risk of venous thromboembolism is markedly elevated in patients with diabetes. *Diabetologia* 2005; 48(5):1017-1021.
17. Büyüksak Y., Ileri N.S., Haznedaroglu I.C. et al. Enhanced subclinical coagulation activation during diabetic ketoacidosis. *Diabetes Care* 1998; 21(5): 868-870
18. Ileri N.S., Büyüksak Y., Karaahmetoglu S. et al. Evaluation of the haemostatic system during ketoacidotic deterioration of diabetes mellitus. *Haemostasis* 1999; 29(6):318-325
19. Quigley R.L., Curran R.D., Stagl R.D., Alexander J.C. Jr. Management of massive pulmonary thromboembolism complicating diabetic ketoacidosis. *Ann Thorac Surg* 1994; 57(5):1322-1324.
20. Kasper W., Konstantinides S., Geibel A. et al. Management Strategies and Determinants of Outcome in Acute Major Pulmonary Embolism; results of a multicenter registry (MAP-PET). *J Am Coll Cardiol* 1997; 30(5):1165-71.
21. Goldhaber S.Z., Visani L. et al. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the international Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet* 1999; 353(9162):1386-9.
22. Newman D.H., Greenwalk I., Callaway C.W. Cardiac arrest and the role of thrombolytic agents. *Ann Emerg Med* 2000; 35(5):472-80.
23. Konstantinides S., Geibel A., Olschewski M. et al. Association between thrombolytic treatment and the prognosis of hemodynamically stable patients with major pulmonary embolism. *Circulation* 1997; 96(3):882-8.
24. Sharma G.V.R.K., Folland E.D., McIntyre K.M. et al. Long-term hemodynamic benefit of thrombolytic therapy in pulmonary embolic disease (abstract). *JACC* 1990:65A.
25. Ribeiro A., Lindmarker P., Johnsson H. et al. Pulmonary embolism; one-year follow up with echocardiography Doppler and five-year survival analysis. *Circulation* 1999; 99(10): 1325-30.
26. Konstantinides S., Geibel A., Olschewski M. et al. Impact of thrombolytic treatment and the prognosis of hemodynamically stable patients with major pulmonary embolism; Results of multicentre registry. *Circulation* 1997;96(3):882-888.
27. Urokinase pulmonary embolism trial: Phase I Results. *JAMA* 1970;214(12):2163-2172.
28. Bottiger B.W., Bode C., Kern S. et al. Efficacy and safety of thrombolytic therapy after initially unsuccessful cardiopulmonary resuscitation: a prospective clinical trial. *Lancet* 2001;357(9268):1583-5.
29. Lederer W., Lichtenberger C., Pechlaner C. et al. Recombinant tissue plasminogen activator during cardiopulmonary resuscitation in 108 patients with out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2001;50(1):71-6.
30. Ruiz-Bailen M., Aguayo de Hoyos E., Serrano-Córcoles M.C. et al. Efficacy of thrombolysis in patients with acute myocardial infarction requiring cardiopulmonary resuscitation. *Intensive Care Med* 2001;27(6):1050-7.
31. Voipio V., Kuisma M., Alaspää A. et al. Thrombolytic treatment of acute myocardial infarction after out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2001;49(3):251-8.
32. Bozeman W.P., Kleiner D.M., Ferguson K.L. Empiric tenecteplase is associated with increased return of spontaneous circulation and short term survival in cardiac arrest patients unresponsive to standard interventions. *Resuscitation* 2006;69(3):399-406.
33. Fengler B.T., Brady W.J. Fibrinolytic therapy in pulmonary embolism: an evidence-based treatment algorithm. *Am J Emerg Med* 2009;27(1):84-95.
34. Goldhaber S.Z. Pulmonary embolism thrombolysis. *Circulation* 1997;96(3):716-718.
35. Kline J.A., Hernandez-Nino J., Jones A.E. Tenecteplase to treat pulmonary embolism in the emergency department. *J Thromb Thrombolysis* 2007;23(2):101-105.
36. Meyer G. The PEITHO study: for a clarification of the indications for the fibrinolytic treatment of pulmonary embolism. *Rev Pneumol Clin* 2008;64(6):326-7.
37. Sphr F., Arntz H.R., Bluhmki E. et al. International multicentre trial protocol to assess the efficacy and safety of tenecteplase during cardiopulmonary resuscitation in patients with out-of-hospital cardiac arrest: the Thrombolysis in Cardiac Arrest (TROICA) Study. *Eur J Clin Invest* 2005; 35(5):315-23.
38. Sze D.Y., Carey M.B., Razavi M.K. Treatment of massive pulmonary embolus with catheter-directed tenecteplase. *J Vasc Interv Radiol* 2001; 12(12):1456-1457.
39. The urokinase pulmonary embolism trial. A notional cooperative study. *Circulation* 1973;47(2 Suppl): II1-108.
40. 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 multicentre study 2. *J Am Coll Cardiol* 1992;20(3):520-526.
41. Levine M., Hirish J., Weitz J. et al. A randomized trial of single bolus dosage regimen of recombinant tissue plasminogen activator in patients with acute pulmonary embolism. *Chest* 1990;98(6):1473-1479.
42. Meyer G., Sors H., Charbonnier B. et al. Effects of intravenous urokinase versus alteplase on total pulmonary resistance in acute massive pulmonary embolism: a European multicenter double-blind trial. The European Cooperative study Group for Pulmonary Embolism. *J Am Coll Cardiol* 1992;19(2):239-245.
43. Goldhaber S.Z., Kessler C.M., Heit J. et al. Randomised controlled trial of recombinant tissue plasminogen activator versus pulmonary embolism. *Lancet* 1988;2(8606):293-398.
44. Sors H., Pacouret G., Azarian R. et al. Hemodynamic effects of bolus vs 2-h infusion of alteplase in acute massive pulmonary embolism. A randomized controlled multi center trial. *Chest* 1994;106(3):712-717.
45. Verstraete M., Miller G.A., Bounameaux H. et al. Intravenous and intra pulmonary recombinant tissue type plasminogen activator in the treatment of acute massive pulmonary embolism. *Circulation* 1988;77(2):353-360.
46. Konstantinides S., Geibel A., Heusel G. et al. Heparin plus alteplase compared with heparin alone in patients with submassive pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2002;347(15):1143-1150.
47. 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):507-511.
48. Stein P.D., Hull R.D., Raskob G. Risks for major bleeding from thrombolytic therapy in patients with acute pulmonary embolism. Consideration of non-invasive management trial. *Ann Intern Med* 1994;121(5):313-7.
49. Torbicki A., Perrier A., Konstantinides S. et al. Guidelines on diagnosis and management of Acute Pulmonary Embolism: the Task Force for the diagnosis and management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2008;29(18):2276-2315.

Поступила 12.07.2010  
Принята в печать 25.12.2010