



А. С. Никоненко^{1,2}, А. А. Никоненко², С. А. Матвеев²

Ближайшие результаты лечения тромбоэмболии лёгочной артерии

¹ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины»,

²Запорожский государственный медицинский университет

Ключевые слова: тромбоэмболия, лёгочная артерия, тромболитическая терапия, лёгочная гипертензия, антикоагулянты.

Острая тромбоэмболия лёгочной артерии (ТЭЛА) остаётся распространённым и часто смертельным заболеванием с уровнем летальности в острой фазе от 7 до 11%. С целью разработать показания к тромболитической терапии изучены непосредственные результаты лечения 231 больного с ТЭЛА с использованием комплексной терапии, включавшей тромболитическую и/или антикоагулянтную терапию, в том числе с применением новых пероральных антикоагулянтов, и лечение острой лёгочной гипертензии. Для оценки результатов лечения использовали ангиопульмонографию, эхокардиографию, мультиспиральную компьютерную томографию грудной клетки. Среди пациентов преобладали группы людей пожилого и старческого возраста с сопутствующей хронической патологией сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Это достоверно ухудшает течение ТЭЛА. Поэтому применяли тромболитическую терапию при массивной и субмассивной ТЭЛА, а также препараты простагландина E1 для лечения острой лёгочной гипертензии и новые пероральные антикоагулянты. Установили, что данная схема лечения приводит к значимому клиническому улучшению, восстановлению адекватного лёгочного кровотока и уменьшению лёгочной гипертензии.

Безпосередні результати лікування тромбоемболії легеневої артерії

О. С. Никоненко, А. О. Никоненко, С. О. Матвеев

Гостра тромбоемболия легеневої артерії (ТЕЛА) залишається поширеним і часто смертельним захворюванням із рівнем летальності в гострій фазі від 7 до 11%. З метою розробити показання до тромболітичної терапії вивчили безпосередні результати лікування 231 хворого з ТЕЛА з використанням комплексної терапії, що включала тромболітичну та/або антикоагулянтну терапію, зокрема з використанням нових пероральних антикоагулянтів, і лікування гострої легеневої гіпертензії. Для оцінювання результатів лікування використовували ангиопульмонографію, ехокардіографію, мультиспиральну комп'ютерну томографію грудної клітини. Серед пацієнтів переважали групи людей похилого та старечого віку із супутньою хронічною патологією серцево-судинної та дихальної систем. Це вірогідно погіршує перебіг ТЕЛА. Тому застосовували тромболітичну терапію при масивній і субмасивній ТЕЛА, а також препарати простагландину E1 для лікування гострої легеневої гіпертензії та нові пероральні антикоагулянти. Встановили, що ця схема лікування призводить до значного клінічного поліпшення, відновлення адекватного легеневого кровотоку й зменшення легеневої гіпертензії.

Ключові слова: тромбоемболия, легенева артерия, тромболитическая терапия, легенева гипертензия, антикоагулянты.

Запорізький медичний журнал. – 2015. – №4 (91). – С. 17–20

Short-term results of the pulmonary embolism treatment

A. S. Nikonenko, A. A. Nikonenko, S. A. Matvieiev

Aim. Acute pulmonary embolism (PE) is a common and often fatal disease with the level of mortality in the acute phase from 7 to 11%. In order to develop indications to thrombolytic therapy the short-term results of treatment with the use of combination therapy were studied. This treatment included: thrombolysis and /or anticoagulant therapy, with the usage of new oral anticoagulants and treatment of acute pulmonary hypertension. 231 patients with pulmonary embolism were examined.

Methods and results. Angiography, echocardiography, multidetector computed tomography of the chest were used to evaluate the results of treatment. Among those groups prevailed elderly and senile patients with concomitant chronic disorders of the cardiovascular and respiratory systems. This for certain significantly worsens pulmonary embolism. Therefore, thrombolysis was used in cases of massive and submassive pulmonary embolism and as well as prostaglandin E1 drugs were used for the treatment of acute pulmonary hypertension and new oral anticoagulants. It was found that this treatment regimen resulted to a significant clinical improvement, restoration of adequate pulmonary blood flow and pulmonary hypertension rate decrease.

Key words: Pulmonary Embolism, Thrombolytic Therapy, Pulmonary Hypertension, Anticoagulants.

Zaporozhye medical journal 2015; №4 (91): 17–20

Тромбоэмболия лёгочной артерии (ТЭЛА) – это частичная или полная эмболия ствола и ветвей лёгочной артерии тромбами. Чаще источником эмболии является бассейн нижней полой вены. Примерно у 50% больных тромбозом глубоких вен (ТГВ) при сканировании лёгких выявляют асимптомную ТЭЛА [1].

Острая ТЭЛА является распространённым и часто смертельным заболеванием, требующим неотложной медицинской помощи. Заболеваемость продолжает оставаться высокой даже в развитых странах: 0,5 впервые выявленных

случаев ТЭЛА на 1000 населения в год [2]. Уровень летальности в острой фазе варьирует в очень широких пределах – от 7 до 11% [3]. Около 10% пациентов с выявленной острой ТЭЛА погибают в течение 3 месяцев после постановки диагноза [4].

Первоочередная задача при лечении ТЭЛА – раннее устранение лёгочной обструкции, которое приводит к быстрому уменьшению давления и сосудистого спазма в лёгочной артерии, что сопровождается улучшением функции правого желудочка [5]. С этой целью проводятся тромболитическая



терапия и тромбэктомия из лёгочной артерии, а также используются прямые и непрямые антикоагулянты. Общепризнанной является тактика, при которой массивная или ТЭЛА высокого риска фатального исхода лечится с использованием тромболитиков или хирургического вмешательства, немассивная ТЭЛА – с использованием антикоагулянтной терапии. Несмотря на активное изучение вопроса, выбор метода лечения субмассивной ТЭЛА остаётся предметом дискуссий.

Цель работы

Изучить непосредственные результаты лечения ТЭЛА и разработать показания к тромболитической терапии.

Материалы и методы исследования

Проанализировали результаты лечения 231 больного ТЭЛА, находившегося в отделении кардиохирургии Запорожской областной клинической больницы в период с 2010 по 2014 г. Средний возраст больных: от 18 до 49 лет – 47 (20,3%); от 50 до 69 – 104 (45%); от 70 и старше – 80 (34,6%) пациентов. Мужчин – 121 (52%), женщин – 110 (48%).

Из сопутствующих заболеваний наибольшую долю занимает патология сердечно-сосудистой системы – 51 человек с гипертонической болезнью, 39 – с ИБС. У 14 пациентов выявлен сахарный диабет 2 типа, у 9 – ХОЗЛ, у 3 – бронхиальная астма, у 5 – ожирение, у 3 – пороки клапанов сердца. У всех умерших пациентов была диагностирована сопутствующая патология: у 12 пациентов – ИБС, у 5 – гипертоническая болезнь, у 1 – дилатационная кардиомиопатия, у 3 – ожирение II–III ст. и 1 случай сахарного диабета.

Сопутствующая патология сердечно-сосудистой и дыхательной систем выявлена у 43 пациентов из 53 с субмассивной ТЭЛА. При этом среднее значение сатурации кислорода при дыхании атмосферным воздухом составило – 92,5%, тогда как у пациентов без сопутствующей патологии – 95,6% ($p < 0,05$).

В срок до 7 суток от начала заболевания поступил 151 пациент, от 7 до 14 суток – 50 пациентов, от 14 суток и более – 30 пациентов.

Диагноз ТЭЛА подтверждён методом селективной ангиопульмонографии (АПГ) на аппарате Philips BV 29 у 155 (67,1%) больных, методом мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки (МСКТ ОГК) с контрастным усилением (*Toshiba Asteion Super 4*) – у 76 (32,9%) больных. Для количественной оценки объёма эмболии по данным АПГ и МСКТ ОГК применяли индекс Миллера. Согласно расчету индекса Миллера ТЭЛА классифицировалась на немассивную – от 1 до 16 баллов, субмассивную – от 16 до 20 баллов, массивную – выше 20 баллов.

Для определения состояния гемодинамики малого круга кровообращения и правых отделов сердца проводили стандартное эхокардиоскопическое обследование сердца и магистральных сосудов. Результаты этого исследования проанализированы у 32 пациентов. Выполнялось дуплексное сканирование вен нижних конечностей на аппарате Philips EnVisor C.

После подтверждения ТЭЛА катетер устанавливали в стволе лёгочной артерии при эмболии обеих ветвей или в поражённой ветви для проведения селективной тромболи-

тической терапии либо гепаринотерапии. Массивная ТЭЛА являлась показанием к проведению тромболитической терапии. Пациентам с субмассивной ТЭЛА также назначали тромболитическую терапию, так как у подавляющего большинства имелась сопутствующая патология сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Показанием к гепаринотерапии считали немассивную ТЭЛА.

По стандартной методике стрептокиназу вводили с помощью внутривенной инфузии при системном тромболитическом или в ствол лёгочной артерии при селективном, шприцевым дозатором после введения нагрузочной дозы 250000 МЕ в течение 30 мин, на протяжении 12 часов вводилась оставшаяся доза препарата в количестве 2 млн 750000 ЕД. Тканевой активатор плазминогена вводили по стандартной методике.

После тромболитического лечения в течение 3 суток вводили гепарин под контролем АЧТВ, а также препараты простагландина Е 1 для профилактики постэмбологенной лёгочной гипертензии.

На третьи сутки после ТЛТ проводили ангиографический контроль. При положительном результате пациенты переводились из отделения интенсивной терапии в отделение кардиохирургии и выписывались в удовлетворительном состоянии на 7–14 день после перевода.

Пациентам с немассивной ТЭЛА вводили гепарин и препараты простагландина Е 1 в ствол лёгочной артерии или системно.

В последующем все больные длительно получали непрямые антикоагулянты – Синкумар, Варфарин, Фенилин, а с 2012 г. использовали ривароксабан в дозировке 20 мг/сут.

Результаты и их обсуждение

На основании проведённых обследований, массивная ТЭЛА выявлена у 133 (57,5%) больных, субмассивная – у 53 (23%), немассивная – у 45 (19,5%) пациентов.

Давление в лёгочной артерии до лечения составило $44 \pm 11,9$ мм рт. ст., после лечения – $35 \pm 10,2$ мм рт. ст. ($p < 0,05$).

У 152 пациентов выявлены признаки тромбоза в бассейне нижней полой вены, у 3 – в бассейне верхней полой вены и в полостях сердца, у 44 пациентов признаки тромбоза не были выявлены.

Селективный тромболитический выполнен 147 (83%) пациентам, 30 (17%) пациентам проведён системный тромболитический. У 8 (7,6%) человек с массивной и субмассивной ТЭЛА тромболитический не проводился из-за противопоказаний. Из них троим выполнена операция тромбэктомии из лёгочной артерии, остальным – гепаринотерапия.

У 177 пациентов с массивной и субмассивной ТЭЛА выполнен тромболитический. У 72 (40,6%) пациентов проведена тромболитическая терапия раствором Активизе. У 105 (59,3%) пациентов выполнен тромболитический раствором стрептокиназы.

После проведённого лечения положительный результат отмечен у 215 пациентов, которые были выписаны в удовлетворительном состоянии.

Отмечено 8 (7,6%) случаев геморрагических осложнений после использования стрептокиназы, из них фатальных – 1 (0,9%); после Активизе – 5 (6,9%), из них фатальных – 2



(2,7%), при этом ($p > 0,05$), что свидетельствует о статистически незначимой разнице между этими показателями.

Всего возникло 15 (8,4%) летальных случаев после тромболизиса. Из них по причине кровотечения – 3 (1,6%), инфаркта миокарда – 1 (0,5%), рецидива ТЭЛА – 5 (2,8%), прогрессирующей полиорганной недостаточности – 6 (3,3%).

ТЭЛА – экстренное состояние, требующее срочных диагностических мероприятий для оценки объёма тромбоэмболического поражения и выбора тактики экстренных лечебных мероприятий.

Вопрос о целесообразности использования тромболитической терапии в лечении ТЭЛА обсуждается в мировой литературе и не имеет однозначного решения: чем руководствоваться в выборе тактики лечения – объёмом поражения русла лёгочной артерии или общей тяжестью состояния.

В исследовании S. Konstantinides et al. (2002) у пациентов с ТЭЛА и умеренным риском смерти сравнивались тромболитизис (rTPA) и гепаринотерапия. Частота комбинированной первичной конечной точки (внутригоспитальная смерть или клиническое ухудшение, требующее интенсификации терапии) значительно уменьшилась в группе тромболитизиса по сравнению с лечением гепарином, хотя достоверных различий между группами по общей смертности не было отмечено. По данным метаанализа рандомизованных исследований установлено, что дополнительная тромболитическая терапия не значимо снижает риск смерти или рецидива у больных с острой субмассивной ТЭЛА, но предотвращает клиническое ухудшение, требующее эскалации терапии. [7].

По данным других авторов, у пациентов с субмассивной ТЭЛА (дисфункция правого желудочка, не проявляющаяся клинически, и нормальное АД) роль тромболитической терапии противоречива: считается, что пациентам с нормальным АД и без дисфункции правого желудочка тромболитизис не показан [8].

У молодых пациентов без исходного изменения лёгких и заболеваний сердечно-сосудистой системы даже при массивной ТЭЛА клиника часто протекает нечётко. И, наоборот, при исходном поражении лёгких у возрастных пациентов с сопутствующей хронической патологией сердечно-сосудистой системы заболевание протекает тяжелее и требует мак-

симально быстрой дезобструкции русла лёгочной артерии и улучшения кровотока в ней. В нашей клинике выполняется тромболитизис при массивной и субмассивной ТЭЛА, с наименьшим введением гепарина, непрямым антикоагулянтам, интенсивная терапия с учётом сопутствующей лёгочной и сердечно-сосудистой патологии, а также используются препараты простагландина E1 для уменьшения давления в лёгочной артерии.

В результате проводимой терапии отмечено клиническое улучшение, которое подтверждают данные контрольных МСКТ и АПГ, а также снижение давления в лёгочной артерии, подтверждённое эхографически.

Риск геморрагических осложнений ограничивает применение тромболитизиса при ТЭЛА, он зависит от сопутствующей патологии и в среднем (по данным целого ряда исследований) достигает от 0% до 33% для серьёзных геморрагий в целом и от 0% до 7,4% для внутричерепных геморрагий [9]. В нашем исследовании фатальное кровотечение после тромболитизиса возникло в 3 случаях (1,6%), при этом разница в количестве геморрагических осложнений после Активизе и стрептокиназы статистически не значима ($p > 0,05$).

Выводы

1. Тромболитическая терапия показана при массивной и субмассивной тромбоэмболии лёгочной артерии.

2. Использование гепарина и простагландина E1 после тромболитизиса достоверно снижает давление в лёгочной артерии и способствует лизису остаточных тромбоэмболов.

3. Использование ривороксабана для лечения и профилактики ТЭЛА так же эффективно, как и использование непрямым антикоагулянтам, и в то же время не требует постоянного мониторинга коагулограммы.

Перспективы дальнейших исследований. Определить роль мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки при выборе метода лечения ТЭЛА. Изучить отдалённые результаты лечения пациентов с ТЭЛА, причины рецидивов ТЭЛА и роль генетически обусловленных тромбофилий для разработки эффективных мер при профилактике повторных ТЭЛА.

Список литературы

1. Critical issues in the evaluation and management of adult patients presenting to the emergency department with suspected pulmonary embolism / F.M. Fesmire, M.D. Brown, J.A. Espinosa et al. // *Annals of Emergency Medicine*. – 2011. – Vol. 57. – P. 628–652.
2. Prognostic value of prolonged QTc interval patient with acute pulmonary embolism / S. Buppajantham, H.R. Seetha Rammohan, P. Junparap, V.M. Figueredo // *Acta Cardiologica*. – 2014. – Vol. 69(5). – P. 550–555.
3. Systemic thrombolytic therapy for acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis / C. Marti, G. John, S. Konstantinides et al. // *European Heart Journal*. – 2015. – Vol. 36(10). – P. 605–614.
4. The ESC textbook of intensive and acute cardiovascular care / Second edition edited by M. Tubaro, P. Vranckx, S. Price, C. Vrints; European Society of Cardiology, 2015. – 800 p.
5. 2014 ESC Guidelines on the 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) / A. Torbicki, S.V. Konstantinides, G. Agnelli, N. Danchin et al. // *European Heart Journal*. – 2014. – Vol. 35. – P. 3033–3073.
6. Impact of the efficacy of thrombolytic therapy on the mortality of patients with acute submassive pulmonary embolism: a meta-analysis / S. Nakamura, H. Takano, Y. Kubota, K. Asai et al. // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2014. – Vol. 12. – P. 1086–1095.
7. Executive summary: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines / G.H. Guyatt, E.A. Akl, M. Crowther et al. // *Chest*. – 2012. – Feb. 141 (2 Suppl). – P. 7S–47S.
8. Mitchell J.D. Bleeding risk with systemic thrombolytic therapy for pulmonary embolism: scope of the problem / M.J. Daley, M.S. Murthy, E.J. Peterson // *Therapeutic Advances in Drug Safety*. – 2015. – Vol. 6(2). – P. 57–66.

**References**

1. Fesmire, F. M., Brown, M. D., Espinosa, J. A., Shih, R. D., Silvers, S. M., Wolf, S. J., & Decker, W. W. (2011). Critical issues in the evaluation and management of adult patients presenting to the emergency department with suspected pulmonary embolism. *Annals of Emergency Medicine*, 57(6), 628–652. doi: 10.1016/j.annemergmed.2011.01.020.
2. Buppajarntham, S., Seetha Rammohan, H. R., Junpaparp, P., & Figueredo, V. M. (2014). Prognostic value of prolonged QTc interval patient with acute pulmonary embolism. *Acta Cardiologica*, 69(5), 550–555.
3. Marti, C., John, G., Konstantinides, S., Combescure, C., Sanchez, O., Lankeit, M., Meyer, G., & Perrier, A. (2015). Systemic thrombolytic therapy for acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *European Heart Journal*, 36(10), 605–614. doi:10.1093/eurheartj/ehu218.
4. Tubaro, M., Vranckx, P., Price, S., & Vrints, C. (Eds.). (2015). *The ESC textbook of intensive and acute cardiovascular care. Second edition*. European Society of Cardiology.
5. Konstantinides, S. V., Torbicki, A., Agnelli, G., Danchin, N., Fitzmaurice, D., Galiè, N., et al. (2014). 2014 ESC Guidelines on the 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). *European Heart Journal*, 35, 3033–3073. doi: 10.1093/eurheartj/ehu283.
6. Nakamura, S., Takano, H., Kubota, Y., Asai, K., & Shimizu, W. (2014). Impact of the efficacy of thrombolytic therapy on the mortality of patients with acute submassive pulmonary embolism: a meta-analysis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 12(7), 1086–1095. doi: 10.1111/jth.12608.
7. Guyatt, G. H., Akl, E. A., Crowther, M., Gutterman, D. D., & Schunemann, H. J. (2012). Executive summary: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*, 141(2), 7S–47S. doi: 10.1378/chest.1412S3.
8. Daley, M. J., Murthy, M. S., & Peterson, E. J. (2015). Bleeding risk with systemic thrombolytic therapy for pulmonary embolism: scope of the problem. *Therapeutic Advances in Drug Safety*, 6(2), 57–66. doi: 10.1177/2042098615572333.

Сведения об авторах:

Никоненко А. С., д. мед. н., профессор, ректор, ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины», зав. каф. госпитальной хирургии, Запорожский государственный медицинский университет, академик НАМН Украины, чл.-корр. НАН Украины.
Никоненко А. А., д. мед. н., доцент каф. госпитальной хирургии, Запорожский государственный медицинский университет.

Матвеев С. А., очный аспирант каф. госпитальной хирургии, Запорожский государственный медицинский университет, E-mail: svami0891@bk.ru.

Відомості про авторів:

Никоненко О. С., д. мед. н., професор, ректор, ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», зав. каф. госпітальної хірургії, Запорізький державний медичний університет, академік НАМН України, чл.-кор. НАН України.

Никоненко А. О., д. мед. н., доцент каф. госпітальної хірургії, Запорізький державний медичний університет.

Матвеев С. О., очний аспірант каф. госпітальної хірургії, Запорізький державний медичний університет, E-mail: svami0891@bk.ru.

Information about authors:

Nikonenko A. S., MD, PhD, DSci, Professor, Chancellor of Zaporizhzhia Medical Academy of Post Graduate Education, Academician of NAMS of Ukraine, the Corresponding Member of NAS of Ukraine.

Nikonenko A. A., MD, PhD, DSci, Associate Professor of the Department of Hospital Surgery, Zaporizhzhia State Medical University.

Matvieiev S. A., postgraduate student at the of the Department of Hospital Surgery, Zaporizhzhia State Medical University, E-mail: svami0891@bk.ru.

Поступила в редакцию 25.08.2015 г.