

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ТРОМБОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С ЭМБОЛИЕЙ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ И СРЕДНИМ РИСКОМ РАЗВИТИЯ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ИСХОДА: РЕЗУЛЬТАТЫ РАНДОМИЗИРОВАННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ *PEITHO* (PULMONARY EMBOLISM THROMBOLYSIS)

Источник: Meyer G., Vicaut E., Danays T., et al. Fibrinolysis for Patients with Intermediate-Risk Pulmonary Embolism // N. Engl. J. Med. – 2014. – Vol. 370. – P. 1402–1411.

Предпосылки к проведению исследования

Острая эмболия легочной артерии (ЭЛА) достаточно распространена и может приводить к смерти или развитию тяжелой инвалидности. Смертность от ЭЛА варьирует широко, но примерно 10% больных с острой ЭЛА умирают в течение 3 мес после установления диагноза.

Остро развившаяся перегрузка правого желудочка (ПЖ) в момент установления диагноза относится к важным прогностическим факторам, определяющим тяжесть заболевания, а также риск неблагоприятного клинического исхода в ранние сроки после развития ЭЛА. Определенно высокий риск развития неблагоприятного исхода ЭЛА имеется при наличии явных клинических признаков нестабильности гемодинамики. В таких случаях требуется немедленное начало интенсивной терапии, включая возможное выполнение тромболитической терапии (ТЛТ). Напротив, в отсутствие артериальной гипотонии или нарушений гемодинамики в момент обращения за медицинской помощью применение стандартной терапии антикоагулянтами считается достаточно эффективным подходом к лечению. Однако у больных с остро развившейся дисфункцией ПЖ и признаками повреждения миокарда, но в отсутствие явных нарушений гемодинамики, может быть средний риск развития неблагоприятных исходов в ранние сроки наблюдения. У таких больных (в дальнейшем они будут обозначаться как больные с ЭЛА и средним риском развития неблагоприятного исхода) также может учитываться возможность выполнения реперфузионной терапии в ранние сроки после развития ЭЛА.

Выполненные за последние 40 лет РКИ по оценке эффективности применения фибринолитических средств по сравнению с изолированным использованием гепарина у больных с острой ЭЛА в целом включали менее 1000 больных. Несмотря на то, что применение таких средств приводило к быстрому улучшению гемодинамических показателей, их влияние на клинические исходы, особенно в отсутствие признаков нестабильности гемодинамики в момент обращения за медицинской помощью, до последнего времени не было установлено.

Цель исследования

Оценить клиническую эффективность и безопасность однократного болюсного введения фибринолитического препарата тенектеплазы в дополнение к стандартной антикоагулянтной терапии гепарином у больных с острой ЭЛА и нормальным уровнем артериального давления (АД), у которых имеется средний риск развития неблагоприятного исхода.

Структура исследования

Международное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование; продолжительность наблюдения — 30 дней.

Больные

В исследование включали больных в возрасте 18 лет и старше с подтвержденной ЭЛП, клинические про-

явления которой развились не ранее 15 дней до рандомизации, если у них с помощью эхокардиографии (ЭхоКГ) или мультиспиральной компьютерной томографии (КТ) грудной клетки выявлялись признаки дисфункции ПЖ, а также имелись признаки повреждения миокарда по данным повышенного уровня тропонина I или тропонина T в крови.

Вмешательство

Больных, характеристики которых соответствовали критериям включения, с использованием электронной рандомизационной системы с доступом через интернет в соотношении 1:1 с помощью блоковой рандомизации (со стратификацией в зависимости от исследовательского центра) распределяли в группу применения ТЛТ (группа ТЛТ) или группу плацебо. Рандомизация должна была быть выполнена в течение 2 ч после получения исследователем информации о наличии дисфункции ПЖ (по данным ЭхоКГ или КТ) и повреждения миокарда (по данным положительного теста на кардиоспецифический тропонин). Больным, распределенным в группу ТЛТ, внутривенно болюсом (в течение 5–10 с) вводили одну дозу фибринолитического препарата тенектеплазы, которую рассчитывали с учетом массы тела больного. Диапазон доз тенектеплазы составлял от 30 до 50 мг в зависимости от массы тела больного. Больным, распределенным в группу плацебо, однократно болюсом вводили раствор, не содержащий активный препарат, такого же объема и вида, как и вводимый болюсом раствор, содержащий тенектеплазу.

Введение нефракционированного гепарина (НФГ) в обеих группах начиналось сразу после рандомизации в виде внутривенного введения болюсом. НФГ не вводили болюсом, если до этого он уже был введен больному болюсом или в виде инфузии. Начальное введение НФГ болюсом также пропускали, если больному была введена терапевтическая доза низкомолекулярного гепарина (НМГ) или фондапаринукса, а инфузию НФГ откладывали на 12 ч после последней инъекции НМГ и на 24 ч после последней инъекции фондапаринукса. Скорость инфузии гепарина подбирали для достижения и поддержания активированного частичного тромбопластинового времени на уровне, который был в 2,0–2,5 раза больше по сравнению с верхней границей нормы и соответствует терапевтическому диапазону концентрации гепарина (эквивалентно подавлению Ха фактора на 0,3–0,7 МЕ/мл). Применение других антикоагулянтов, кроме НФГ, не допускалось вплоть до 48 ч после рандомизации.

Все больные наблюдались в течение 30 дней. В ходе наблюдения оценивали такие неблагоприятные исходы, как смерть, ухудшение гемодинамики (или острая сосудистая недостаточность), кровотечение, инсульт, повторная ЭЛА и тяжелые нежелательные явления.

Критерии оценки/Клинические исходы

Основной комбинированный показатель эффективности: частота развития таких неблагоприятных исходов, как смерть от любой причины или нару-

шения гемодинамики (или острая сосудистая недостаточность) в течение 7 дней после рандомизации. Дополнительные показатели: частота развития таких исходов, как смерть в течение 7 дней после рандомизации; нарушения гемодинамики в течение 7 дней после рандомизации; развитие подтвержденной повторной ЭЛА в течение 7 дней после рандомизации, а также смерть в течение 30 дней после рандомизации и частота развития тяжелых нежелательных явлений в течение 30 дней после рандомизации. Показатели безопасности: частота развития ишемического или геморрагического инсульта (включая геморрагическую трансформацию ишемического инсульта) в течение 7 дней после рандомизации, тяжелого внечерепного кровотечения (умеренного или выраженного) в течение 7 дней после рандомизации, тяжелых нежелательных явлений в течение 30 дней после рандомизации. Все неблагоприятные клинические исходы, включенные в показатели эффективности и безопасности, подтверждались членами независимого комитета по подтверждению оцениваемых исходов в отсутствие информации о результатах распределения больных в группы применения определенной тактики лечения.

Результаты

В исследовании, проходившие с ноября 2007 по июль 2012 г. в целом в 76 центрах, расположенных в 13 странах, были включены 1006 больных. Из них в группу ТЛТ и в группу плацебо были распределены 506 и 500 больных соответственно. У одного больного не удалось найти подписанное информированное согласие, и данные об этом больном были исключены из всех видов анализа, так что в анализ, выполненный исходя из допущения, что все больные получили назначенное лечение, были включены данные о 1005 больных. Кроме 5 больных все остальные получили назначенное лечение.

Группы больных статистически значимо не различались по демографическим характеристикам, а также исходному клиническому состоянию и данным анамнеза. Медиана возраста больных достигала 70 лет. У всех больных в момент рандомизации регистрировали нормальный уровень АД. В большинстве случаев диагноз ЭЛА был подтвержден с помощью компьютерной томографической ангиографии легких. Дисфункция ПЖ во всех случаях диагностировалась с помощью ЭхоКГ или КТ, а повреждение миокарда подтверждалось положительными результатами теста на кардиоспецифический тропонин *I* или тропонин *T* у всех, кроме 9 больных. НМГ или фондапаринукс применяли до рандомизации у 303 больных (30,1%); у остальных больных до рандомизации или в момент ее проведения применяли НФГ.

В период между рандомизацией и через 7 дней после нее неблагоприятные клинические исходы, включенные в основной показатель, в группе ТЛТ и группе плацебо развились у 2,6% и 5,6% больных соответственно (ОШ=0,44 при 95% ДИ от 0,23 до 0,87; $p=0,02$). В период между рандомизацией и через 7 дней после нее в группе ТЛТ и группе плацебо умерли 1,2% и 1,8% больных соответственно ($p=0,42$), а нарушения гемодинамики или острая сосудистая недостаточность развились у 1,6% и 5% больных соответственно ($p=0,002$). В группе ТЛТ и группе плацебо устойчивая артериальная гипотония или быстрое снижение АД отмечалось у 8

и 18 больных соответственно, катехоламины вводились 3 и 14 больным соответственно, а потребность в выполнении сердечно-легочной реанимации возникла у 1 и 5 больных соответственно. Выполнение искусственной вентиляции легких в группе ТЛТ и группе плацебо потребовалось у 8 и 15 больных соответственно. В группе плацебо по сравнению с группой ТЛТ в ходе выполнения исследования по жизненным показаниям ТЛТ была выполнена большему числу пациентов. В соответствии с протоколом по таким показаниям ТЛТ выполнялась только после развития неблагоприятных исходов, включенных в основной показатель, во всех, кроме 9 случаев. В течение 30 дней после рандомизации в группе ТЛТ и группе плацебо умерли 2,4% и 3,2% больных соответственно ($p=0,42$).

Тяжелые кровотечения, диагностировавшиеся по критериям *ISTH* (*International Society on Thrombosis and Haemostasis*), в период между рандомизацией и через 7 дней после нее в группе ТЛТ и группе плацебо развились у 11,5% и 2,4% больных соответственно. Тяжелые внечерепные кровотечения в группе ТЛТ и группе плацебо развились у 6,3% и 1,2% больных соответственно (ОШ=5,55 при 95% ДИ от 2,3 до 13,39; $p<0,001$).

В целом в группе ТЛТ в течение 7 дней после рандомизации инсульт развился у 12 больных (2,4%); у 10 из них инсульт был геморрагическим. В то же время в группе плацебо инсульт (геморрагический) развился лишь у 1 больного ($p=0,003$ для сравнения между группами в целом по частоте развития инсульта). Из 10 больных группы ТЛТ, которые перенесли геморрагический инсульт, через 30 дней после рандомизации были живы 6 больных, что соответствовало 40% смертности в подгруппе больных, перенесших геморрагический инсульт после применения ТЛТ. Причем у большинства выживших после геморрагического инсульта сохранялось слабовыраженное или умеренное нарушение трудоспособности.

По данным анализа, в подгруппах больных в зависимости от возраста (75 лет и моложе или старше 75 лет) при использовании ТЛТ или плацебо основной показатель в подгруппе лиц в возрасте 75 лет или моложе достигал 1,7% и 5,1% соответственно (ОШ=0,33 при 95% ДИ от 0,13 до 0,85). В то же время в подгруппе больных старше 75 лет ОШ для основного показателя составляло 0,63 (при 95% от 0,24 до 1,66). Однако результаты анализа на взаимодействие свидетельствовали об отсутствии статистически значимых взаимодействий между возрастом и влиянием применения исследуемых препаратов на основной показатель ($p=0,36$). У больных более пожилого возраста применение ТЛТ сопровождалось более высокой частотой развития внечерепных кровотечений по сравнению с более молодыми больными, но различие между ними не достигало уровня статистической значимости ($p=0,09$). Частота развития неблагоприятных исходов, включенных в показатели эффективности и безопасности, статистически значимо не различалась между мужчинами и женщинами.

Выводы

У больных ЭЛА и средним риском развития неблагоприятных исходов фибринолитическая терапия предупреждает нарушения гемодинамики, но сопровождается увеличением риска развития тяжелых кровотечений и инсульта.