

DOI: 10.23934/2223-9022-2018-7-1-20-29

# ТРОМБОЛИТИЧЕСКАЯ И АНТИКОАГУЛЯНТНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ТРОМБОЭМБОЛИИ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ С ВЫСОКИМ И ПРОМЕЖУТОЧНЫМ РИСКОМ РАННЕЙ СМЕРТИ. ЧАСТЬ 1. ЛЕТАЛЬНОСТЬ И ОСЛОЖНЕНИЯ

О.В. Никитина\*, И.П. Михайлов, Д.А. Косолапов, В.И. Авфуков, Е.А. Острогина, С.Н. Кузнецов, Т.Н. Черкашина, Н.И. Мирда

Отделение реанимации и интенсивной терапии для хирургических больных, ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Российская Федерация

\* Контактная информация: Никитина Ольга Владимировна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения реанимации и интенсивной терапии для хирургических больных НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗ г. Москвы. E-mail: o.v.nikitina@mail.ru

<b>АКТУАЛЬНОСТЬ</b>	Преимущества тромболитической терапии перед антикоагулянтной в лечении острой легочной эмболии неопределенны.
<b>ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ</b>	Провести сравнительный анализ первичных исходов – летальности и частоты развития осложнений у пациентов с тромбоэмболией легочной артерии высокого и промежуточного риска при проведении тромболитической (ТЛТ) или антикоагулянтной терапии (АКТ). Оценить эффективность и безопасность ТЛТ и АКТ.
<b>ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ</b>	Проспективное нерандомизированное исследование. Вмешательством являлось введение тромболитика, группой контроля – пациенты, которым вводился антикоагулянт.
<b>ХАРАКТЕРИСТИКА ВЫБОРКИ</b>	503 пациентов высокого и промежуточного риска ранней смерти в возрасте от 16 до 93 лет (средний возраст 61±16, Ме 63 (51; 74) лет), поступивших в реанимационное отделение в 2011–2016 гг; 290 женщин, 213 мужчин; тромболитик вводился 222 больным, гепарин – 281.
<b>РЕЗУЛЬТАТЫ</b>	Летальность при лечении тромболитиком 10,8% (24/222) против 17,8% (50/281) при лечении антикоагулянтам; отношение шансов 0,56, 95% доверительный интервал 0,32; 0,97; $p=0,031$ ; мощность ( $P$ ) 0,60. Летальность в подгруппе с нестабильной гемодинамикой при введении тромболитика 30,2% (19/63) против 47,1% (32/68) при введении антикоагулянта; отношение шансов (ОШ) 0,49 (0,22; 1,06); $p=0,051$ ; $P=0,51$ . Летальность в подгруппе промежуточного риска 3,1% (5/159) против 8,5% (18/213); ОШ 0,35 (0,11; 1,04); $p=0,048$ ; $P=0,58$ . Использование тромболитика было ассоциировано со снижением летальности: в возрастной подгруппе <75 лет (летальность 5,5% (10/181) против 16,2% (33/204); ОШ 0,30 (0,14; 0,67); $p=0,001$ ; $P=0,92$ ); в подгруппе с острыми нарушениями сердечного ритма (летальность 4,5% (1/22) против 44,0% (11/25); ОШ 0,061 (0,003; 0,557), $p=0,002$ ; $P=0,91$ ); в подгруппе с отсутствием госпитального рецидива эмболии (летальность 1,6% (3/188) против 12,9% (32/248); ОШ 0,14 (0,03; 0,46); $p<0,001$ ; $P=1,0$ ). При тромболитизе реже развивалась инфарктная пневмония: в 19,8% (44/222) против 28,8% (81/281); ОШ 0,61 (0,39; 0,95); $p=0,022$ ; $P=0,64$ . Не было выявлено различий в частоте геморрагических осложнений при лечении тромболитиком по сравнению с антикоагулянтам: 7,7% (17/222) против 10,3% (29/281); ОШ 0,72 (0,37; 1,40); $p=0,35$ ; $P=0,17$ . Тяжелые кровотечения (включая интракраниальные): 2,7% (6/22) против 3,2% (9/281); ОШ 0,84 (0,26; 2,62); $p=0,80$ ; $P=0,06$ . Незначительные кровотечения: 5,0% (11/222) против 7,1% (20/281); ОШ 0,72 (0,31; 1,63); $p=0,36$ ; $P=0,16$ . Интракраниальные кровотечения: 0,90% (2/222) против 0,71% (2/281); ОШ 1,27 (0,13; 12,67); $p=0,81$ ; $P=0,13$ . Не различалась и частота повторных эмболий: 15,3% (34/222) и 11,7% (33/281); ОШ 1,36 (0,79; 2,35); $p=0,29$ ; $P=0,22$ .
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ</b>	Тромболитическая терапия по сравнению с антикоагулянтной была эффективней для выживания; при этом статистически значимых различий в частоте развития осложнений не было выявлено.
<b>Ключевые слова:</b>	легочная эмболия, тромболитическая терапия, антикоагулянтная терапия, промежуточный риск неблагоприятного исхода, летальность, интракраниальные кровотечения, нарушения сердечного ритма
<b>Ссылка для цитирования</b>	Никитина О.В., Михайлов И.П., Косолапов Д.А. и др. Тромболитическая и антикоагулянтная терапия при тромбоэмболии легочной артерии с высоким и промежуточным риском ранней смерти. Часть 1. Летальность и осложнения. Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь. 2018; 7(1): 20–29. DOI: 10.23934/2223-9022-2018-7-1-20-29
<b>Конфликт интересов</b>	Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов
<b>Благодарности</b>	Исследование не имеет спонсорской поддержки

АКТ — антикоагулянтная терапия  
ДИ — доверительный интервал  
ИКК — интракраниальное кровотечение  
Ме — медиана с квартильным размахом

ОР — относительный риск  
ОШ — отношение шансов  
ТЛТ — тромболитическая терапия  
ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии

## ВВЕДЕНИЕ

Основные подходы к лечению тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) в целом, в том числе — к использованию тромболитических препаратов, регламентированы в ряде авторитетных согласительных документов:

- в Российских клинических рекомендациях по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений (2010) [1];

- в рекомендациях Европейского общества кардиологов (ESC) по диагностике и ведению пациентов с острой эмболией системы легочной артерии (2014) [2];

- в практических рекомендациях по клинической практике «Антитромботическая терапия при венозной тромбоэмболической болезни» Американской Коллегии торакальных врачей *American College of Chest Physicians* (2008) [3];

- в научном заявлении Американской ассоциации сердца *American Heart Association* «Лечение массивной и субмассивной легочной эмболии» (2011) [4];

- в рекомендациях Британского торакального общества *British Thoracic Society* по лечению пациентов с подозрением на острую ТЭЛА (2003) и других документах [5].

В настоящее время общепринятыми являются следующие положения:

- тромболитическая (ТЛТ) и антикоагулянтная (АКТ) терапия являются основными методами лечения любого варианта ТЭЛА;

- у больных ТЭЛА высокого риска тромболизис снижает смертность;

- для пациентов высокого риска смерти применение ТЛТ считается обязательным к исполнению: уровень доказательности А, класс рекомендаций 1;

- у пациентов промежуточного риска смерти преимущества назначения ТЛТ неопределенны; имеются данные, что ТЛТ может улучшить прогноз и ускорить реабилитацию [1–5].

Стратификация риска ранней смерти у гемодинамически стабильных пациентов с ТЭЛА до настоящего времени затруднена. Ведется поиск, но до сих пор не найдено параметров, прогнозирующих исход с достаточной определенностью. Европейским обществом кардиологов к группе промежуточного риска в 2008 г. отнесен широкий диапазон больных с подтвержденными признаками дисфункции и/или повреждения правого желудочка [6]. В версии рекомендаций 2014 г. рекомендовано уточнять диапазон за счет дополнительной оценки по оригинальной или упрощенной шкале *PESI (Pulmonary Embolism Severity Index)*. Последняя оценивает вклад нескольких антропометрических, анамнестических и клинических параметров [2].

Серия авторитетных мета-анализов, проведенных группой экспертов Кохрановского сообщества *Cochrane Collaboration* четырежды (в 2002, 2006, 2009 и 2015 гг.) показала, что все выявленные тенденции, указывающие на эффективность ТЛТ по сравнению с АКТ, неустойчивы. По мнению экспертов, интерпретацию результатов осложняют малые размеры выборок и разнородность исследований. Таким образом, до настоящего времени преимущества ТЛТ с точки зрения снижения смертности остаются неясными. Сомнения касаются, прежде всего, группы промежуточного риска [7–9, 10].

С целью улучшения качества дальнейшего анализа и детерминации преимуществ (либо их отсутствия)

ТЛТ перед АКТ при лечении легочных эмболий экспертами *Cochrane Collaboration* были сформулированы рекомендации к дальнейшим исследованиям. Среди них: сосредоточить внимание на оценке общих результатов — летальности, геморрагических осложнениях, рецидивах ТЭЛА; оценить различия между разными возрастными группами; очень важно дифференцировать гемодинамически стабильных и нестабильных пациентов [10].

**Цель исследования:** провести сравнительный анализ первичных исходов (летальности и частоты развития наиболее значимых осложнений) у пациентов с ТЭЛА высокого и промежуточного риска при проведении ТЛТ или АКТ. Оценить эффективность и безопасность ТЛТ и АКТ.

**Дизайн исследования:** проспективное нерандомизированное исследование. Вмешательством являлось введение тромболитика. Группой сравнения являлись пациенты, которым вводили антикоагулянт.

Рандомизация не предполагалась изначально, так как ее использование предусматривает игнорирование противопоказаний к назначению тромболитика, обозначенных во всех клинических рекомендациях. То есть, в пользу повышения объективизации следует увеличить риск неблагоприятного исхода. Другой путь — исключение пациентов повышенного и/или неочевидного риска возникновения кровотечения из исследования, что также ограничивает объективизацию и снижает число наблюдений. Выбор был сделан в пользу минимизации риска для пациента за счет снижения объективности исследования.

**Критериями включения являлись:** возраст старше 15 лет; верифицированный диагноз ТЭЛА; верификацию проводили методами сцинтиграфии или компьютерной ангиопульмонографии или присвоением высокой вероятности по совокупности клинических, лабораторных и других инструментальных данных.

**Критериями исключения являлись:** сомнительный результат легочного сканирования, отсутствие тромбоза глубоких вен голени при неопределенных результатах эхокардиографии.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программ *STATISTICA (StatSoft Inc., США)*. Нормальность распределений оценивали критерием Шапиро–Уилка. Так как часть распределений не соответствовала критерию нормальности, оценки центральных тенденций и вариаций представлены средними значениями со стандартными отклонениями  $M \pm SD$  и медианами с квартильным размахом  $Me$  (1-й кв., 3-й кв.).

Для количественных сравнений независимых групп использовали критерий Манна–Уитни. Оценку долей проводили с помощью 2-стороннего критерия Фишера, в отдельных случаях дополнительно использовали критерий Мантеля–Гензеля. Для долевых оценок рассчитывали 95%-й доверительный интервал (95% ДИ). Для сравнения пропорций рассчитывали относительный риск (ОР — *Relative Risk (RR)*), отношение шансов (ОШ — *Odds Ratio (OR)*) и их 95%-е доверительные интервалы. Точные значения уровня значимости выявленных различий  $p$  для каждой пары сравнений представлены в тексте и таблицах. Пороговым значением считали  $p \leq 0,05$  (контроль ошибки I рода). Для контроля ошибки II рода рассчитывали мощность исследования  $P$ ; пороговое значение  $P \geq 0,8$  для  $\alpha = 0,05$ . Для оценки силы различий рассчитывали стандартизированный эффект ( $Es$ ). Для оценки выживаемости с учетом функции времени использовали метод Каплана–Майера,

для оценки пропорционального вклада каждого из факторов на время наступления неблагоприятного исхода — модель пропорциональных интенсивностей Кокса. Буквой *n* в таблицах и диаграммах обозначено число наблюдений. Звездочкой \* отмечены те корректные значения уровня значимости различий *p*, которым соответствовала мощность исследования, равная или превышающая 0,80.

### ХАРАКТЕРИСТИКА ВЫБОРКИ

В исследование были включены 503 пациента в возрасте от 16 до 93 лет, проходивших лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии для хирургических больных НИИ СП им. Н.В. Склифосовского в период с 2011 по 2016 г. Женщин было статистически значимо больше, чем мужчин: 290 (58%) и 213 (42%);  $p < 0,001$  (критерий Фишера). Средний возраст составил  $61 \pm 16$ , Ме 63 (51; 74) года. Мужчины и женщины статистически значимо, однако незначительно ( $E_s 0,32$ ) различались по возрасту:  $59 \pm 15$  лет, Ме 60 (50; 69) и  $63 \pm 16$ , Ме 65 (53; 76);  $p = 0,005$  (критерий Манна–Уитни).

Средняя продолжительность лечения в реанимационном отделении составила  $4 \pm 5$ , Ме 3 (2; 5) сут, а средняя продолжительность госпитального лечения —  $14 \pm 13$ , Ме 12 (8; 17) сут.

Из 503 человек умерли 74; общая летальность составила 14,7% (95% ДИ 11,7; 18,1). Уровень летальности у мужчин и женщин не различался: 13,1% (95% ДИ 8,9; 18,4) (28/213) и 15,9% (95% ДИ 11,9; 20,6) (46/290);  $p = 0,45$  (критерий Фишера). Выжившие и умершие статистически значимо и сильно ( $E_s 0,91$ ) отличались по возрасту:  $60 \pm 16$  лет, Ме 61 (49; 72) и  $69 \pm 13$ , Ме 71 (59; 79);  $p = 0,000009$  (критерий Манна–Уитни).

Большинство смертельных исходов наступило в ранние сроки: 76% — в течение 10 сут, в числе которых — 34% — в первые сутки лечения (рис. 1).

Закономерное влияние возраста на выживаемость проиллюстрировано в табл. 1.

Антикоагулянты прямого действия назначали уже на этапе обследования или по верификации диагноза ТЭЛА всем пациентам. В абсолютном большинстве случаев сначала применяли нефракционированный гепарин в дозе от 1,0 до 1,7 тыс ЕД/час внутривенным введением через инфузор с последующим переходом к 3–5-м сут на антикоагулянты непрямого действия. Тромболитик вводили через инфузор в периферическую вену: в 169 случаях — альтеплазу, в 30 — урокиназу, а в 23 — стрептокиназу. ТЛТ была проведена у 222 пациентов из 503 (44%), изолированная АКТ — у 281 (56%). Средний возраст в группах статистически значимо не различался: в группе с ТЛТ он был  $60 \pm 16$  лет, Ме 61 (49; 72), а в группе с АКТ  $63 \pm 15$  лет, Ме 63 (54; 75);  $p = 0,07$  (критерий Манна–Уитни).

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Из 222 пациентов, которым проводили ТЛТ, умерли 24 человека; из 281 с АКТ умерли 50. Летальность при проведении ТЛТ составила 10,8% (95% ДИ 7,1; 15,7) и оказалась ниже, чем в группе с АКТ 17,8% (95% ДИ 13,5; 22,8);  $p = 0,031$  (критерий Фишера). Выбор метода лечения в пользу ТЛТ снижал вероятность смертельного исхода в 1,65 раза по сравнению с АКТ: ОР 0,61 (95% ДИ 0,37; 0,98). Мощность исследования  $P = 0,60$  для  $\alpha = 0,05$  не позволяет считать вывод о преимуществе ТЛТ перед АКТ для выживания строго корректным. Для приемлемого контроля ошибки II рода требуется увеличение численности выборки примерно вдвое.

Однако сравнительный анализ времени до наступления исхода методом Каплана–Майера показал убе-

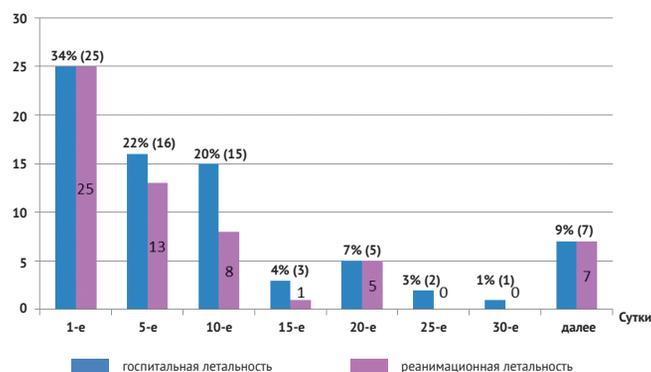


Рис. 1. Сроки наступления смертельных исходов

Fig. 1. Timing of deaths

Таблица 1

### Летальность в различных возрастных группах

Table 1

### Mortality rates in different age groups

Возрастные группы по классификации ВОЗ	Число больных, <i>n</i>	Умершие	Летальность (95% ДИ)
Молодой 18–44 лет	81	3	3,7% (0,8; 10,4)
Средний 45–59 лет	131	16	12,2% (7,2; 19,1)
Пожилый 60–74 лет	173	24	13,9% (9,1; 19,9)
Старческий 75–89 лет	113	30	26,5% (18,7; 35,7)
Долголетие 90 и более лет	5	1	20,0% (0,5; 71,6)
Итого:	503	74	14,7% (11,7; 18,1)

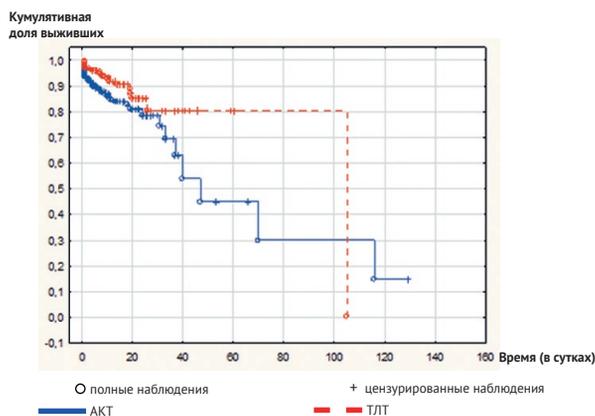
Примечания: ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения; ДИ — доверительный интервал

Notes: CI — confidence interval; WHO — World Health Organization

дительный уровень мощности ( $P = 0,96$  для  $\alpha = 0,05$ ) для кривых выживания при проведении ТЛТ по сравнению с АКТ на достаточном уровне значимости ( $p = 0,027^*$ , критерий Гехана–Вилкоксона), рис. 2. Медианы времени выживания составили соответственно 56 и 43 дня. Доля 15-дневной выживаемости, рассчитанная с учетом того, что средняя продолжительность госпитального лечения была 14 (13) сут, составила 0,901 (95% ДИ 0,864; 0,922) для группы с ТЛТ и 0,840 (95% ДИ 0,801; 0,864) для группы с АКТ. Высокая мощность исследования  $P = 0,96$  для  $\alpha = 0,05$  позволяет ассоциировать полученный результат с популяцией.

При стратификации по возрасту были получены результаты, аналогичные таковым в других исследованиях [11]: очевидное преимущество ТЛТ в возрасте до 75 лет и отсутствие этого преимущества в возрасте старше 75 лет (табл. 2). Если в возрасте до 75 лет при проведении ТЛТ отмечалась в 3 раза более низкая летальность по сравнению с результатами при использовании АКТ: 5,5% против 16,2%;  $p = 0,001^*$ ; ОР 0,34 (95% ДИ 0,16; 0,70), то в возрастной подгруппе больных 75 лет и старше различия не выявлялись: 34,1% и 22,1%;  $p = 0,20$ ; ОР 1,55 (95% ДИ 0,79; 2,94). Мощность исследования для больных моложе 75 лет была высокая:  $P = 0,92$ , и полученному результату можно доверять. В подгруппе больных от 75 лет и старше  $P$  составил 0,30, следовательно, при возрастании числа наблюдений результат может измениться. То есть вопрос преимущества ТЛТ перед АКТ в старческом возрасте остается открытым.

С признаками гемодинамического шока различной степени выраженности в реанимационное отделение поступил 131 пациент из 503. Этот фактор, принятый как безусловный в присвоении высокого риска ранней смерти, оказал наиболее сильное влияние на неблагоприятный исход: летальность при нестабильной гемо-



Группа с ТЛТ	Группа с АКТ
$n=222$	$n=281$
Me 56 (31; 80)	Me 43 (30; 85)
Доля 15-дневной выживаемости 0,901 (95% ДИ 0,864; 0,922)	Доля 15-дневной выживаемости 0,840 (95% ДИ 0,801; 0,864)
$p=0,027$ , критерий Гехана–Вилкоксона	
Мощность исследования $P=0,96$ для $\alpha=0,05$	

Рис. 2. Кривые выживания (метод Каплана–Мейера) при проведении тромболитической (ТЛТ) или антикоагулянтной терапии (АКТ)

Fig. 2. Survival curves (Kaplan–Meier method) for thrombolytic therapy (TLT) or anticoagulant therapy (ACT)

Таблица 2

### Влияние на летальность ТЛТ и АКТ в различных возрастных группах

Table 2

#### The influence of TLT and ACT on the lethality in different age groups

Группы	Число больных, $n$	Умершие	Летальность (95% ДИ)	Критерий Фишера, $p$	Мощность исследования для $\alpha=0,05$
Возраст <75 лет	385	43	11,2% (8,2; 14,8)	<0,001*	0,96
Возраст $\geq 75$ лет	118	31	26,3% (16,4; 32,4)		
ТЛТ – возраст <75 лет	181	10	5,5% (2,7; 9,9)	0,001*	0,92
АКТ – возраст <75 лет	204	33	16,2% (11,4; 22,0)		
ТЛТ – возраст $\geq 75$ лет	41	14	34,1% (20,1; 50,6)	0,20	0,30
АКТ – возраст $\geq 75$ лет	77	17	22,1% (13,4; 33,0)		

Примечания: АКТ – антикоагулянтная терапия; ТЛТ – тромболитическая терапия  
Notes: ACT – anticoagulant therapy; TLT – thrombolytic therapy

динамике составила 38,9% против 6,2% для пациентов промежуточного риска ( $p<0,001^*$ ,  $P=1,0$ ). Расстройства системной гемодинамики повышали вероятность смертельного исхода в 6,3 раза; ОР 6,30 (95% ДИ 3,96; 10,20).

При наличии шока/гипотонии ТЛТ имела преимущества для выживания перед АКТ: летальность 30,2% против 47,1%;  $p=0,051$  – критерий Фишера,  $p=0,048$  – критерий Мантеля–Гензеля. Для промежуточного риска были получены аналогичные по направленности результаты: летальность при ТЛТ была ниже по сравнению с таковой при АКТ – 3,1% и 8,5%;  $p=0,048$  – кри-

терий Фишера,  $p=0,036$  – критерий Мантеля–Гензеля. Недостаточный уровень мощности,  $P=0,51$  и  $P=0,58$ , соответственно не позволяет интерпретировать выявленные различия как надежный результат; последний может быть улучшен при увеличении числа наблюдений в 2,5 раза (табл. 3).

Таблица 3

### Влияние ТЛТ и АКТ на летальность при развитии гемодинамического шока

Table 3

#### The influence of TLT and ACT on the lethality in the development of hemodynamic shock

Группы	Число больных, $n$	Умершие	Летальность (95% ДИ)	Критерий Фишера, $p$	Мощность исследования для $\alpha=0,05$
Шок/гипотония есть	131	51	38,9% (30,5; 47,8)	<0,001*	1,0
Шока/гипотонии нет	372	23	6,2% (4,0; 9,1)		
ТЛТ – шок/гипотония есть	63	19	30,2% (19,2; 43,0)	0,051	0,51
АКТ – шок/гипотония есть	68	32	47,1% (34,8; 59,6)		
ТЛТ – шока/гипотонии нет	159	5	3,1% (1,0; 7,2)	0,048	0,58
АКТ – шока/гипотонии нет	213	18	8,5% (5,1; 13,0)		

Примечания: АКТ – антикоагулянтная терапия; ТЛТ – тромболитическая терапия  
Notes: ACT – anticoagulant therapy; TLT – thrombolytic therapy

При первичном обследовании в 42,5% наблюдений (95% ДИ 38,2; 47,0) было выявлено наличие флотирующего нестабильного фрагмента тромба в венозной системе нижних конечностей. Наличие флотации не оказывало влияния на исход: летальность при наличии флотации была 16,4%, а без нее – 13,5%;  $p=0,38$  (табл. 4). Выбор метода лечения (ТЛТ или АКТ) при наличии флотации также не влиял на исход: летальность при ТЛТ оказалась 14,6% и при АКТ – 18,0%;  $p=0,58$ .

Однако при отсутствии флотации проведение тромболитизиса ассоциировалось с более низкой летальностью по сравнению с использованием антикоагулянтов: 7,6% против 17,6%;  $p=0,014$ ;  $P=0,70$ . То есть использование ТЛТ при отсутствии флотации снижало вероятность неблагоприятного исхода по сравнению с проведением АКТ в 2,3 раза; ОР 0,43 (95% ДИ 0,19; 0,90).

Данные по наиболее распространенным и значимым осложнениям ТЭЛА и ее лечения представлены в табл. 5, 6. Как видно из табл. 5, все упомянутые в ней осложнения повышали вероятность смерти.

Госпитальные рецидивы ТЭЛА были диагностированы в 13,3% наблюдений (67/503). Рецидив эмболии повышал вероятность неблагоприятного исхода в 4 раза, ОР 3,96 (95% ДИ 2,58; 5,87);  $P=1,0$ . Как видно из табл. 6, повторные эмболии развивались с одинаковой частотой при ТЛТ и АКТ: в 15,3% и 11,7% соответственно;  $p=0,29$ . При повторной эмболии преимущественного влияния метода лечения – ТЛТ или АКТ – на выживание не было выявлено: летальность составила 61,8% (21/34) и 54,5% (18/33) соответственно;  $p=0,62$ .

Если госпитальный рецидив не возникал, то тромболитизис был намного эффективнее, значительно, в 8 раз, снижая вероятность смерти по сравнению с данными при АКТ: летальность составила 1,6% (3/188)

против 12,9% (32/248) соответственно;  $p < 0,001^*$ ;  $P = 1,0$ ; ОР 0,12 (95% ДИ 0,03; 0,41).

Гипотетически наличие флотирующего фрагмента тромба ассоциируется с повышенной угрозой следующего эпизода легочной эмболии. Однако в реальности частота повторных эмболий у пациентов с инструментально подтвержденной флотацией и у пациентов без флотации не различалась: 15,9% (34/214) и 11,4% (33/289);  $p = 0,147$ ;  $P = 0,32$ .

Кровотечения были отмечены в 46 наблюдениях из 503 (9,1%), от них погибли 14 человек. Летальность при развитии кровотечения была статистически значимо выше по сравнению с таковой у больных без этого осложнения: 30,4% против 13,1%;  $p = 0,004^*$ ;  $P = 0,83$ . Геморрагические осложнения оказывали, как видно, негативное влияние на выживаемость, повышая вероятность смертельного исхода в 2,3 раза, ОР 2,32 (95% ДИ 1,31; 3,79) (табл. 5).

При ТЛТ и АКТ частота развития кровотечений не различалась: 7,7% и 10,3% соответственно;  $p = 0,35$ ,  $P = 0,17$ . Из 222 пациентов, которым проводилась ТЛТ, кровотечения развились у 17; 7 из них умерли. Из 281 больного, получавшего антикоагулянт, кровотечения были отмечены в 29 наблюдениях; при этом имели место 7 смертельных исходов. При кровотечениях различия в летальности при разных методах лечения не было выявлено: 41,2% и 24,1%;  $p = 0,32$ ;  $P = 0,23$  (табл. 6).

В 4 наблюдениях были диагностированы внутримозговые кровотечения: в двух случаях — острые внутримозговые гематомы после проведения ТЛТ альтеплазой (0,9% (95% ДИ 0,1; 3,2)); одна гематома и один геморрагический инсульт — при АКТ (0,7% (95%

Таблица 4

**Влияние на летальность ТЛТ и АКТ при наличии флотирующего тромба в венозной системе нижних конечностей**

Table 4

**The influence of TLT and ACT on the lethality in the presence of a floating thrombus in the venous system of the lower extremities**

Группы	Число больных, n	Умершие	Летальность (95% ДИ)	Критерий Фишера, p	Мощность исследования для $\alpha = 0,05$
Флотация выявлена	214	35	16,4% (11,7; 22,0)	0,38	0,15
Флотация не выявлена	289	39	13,5% (9,8; 18,0)		
ТЛТ – флотация есть	103	15	14,6% (8,4; 22,9)	0,58	0,10
АКТ – флотация есть	111	20	18,0% (11,4; 26,5)		
ТЛТ – флотации нет	119	9	7,6% (3,5; 13,9)	0,014	0,70
АКТ – флотации нет	170	30	17,6% (12,2; 24,2)		

Примечания: АКТ – антикоагулянтная терапия; ТЛТ – тромболитическая терапия  
Notes: ACT – anticoagulant therapy; TLT – thrombolytic therapy

ДИ 0,1; 2,6)). Двое больных 67 лет и 81 года погибли (по одному в каждой из групп) на 105-е и 8-е сут лечения; одна пациентка 49 лет выжила и была выписана с почти полным регрессом неврологических симптомов; пациент 63 лет с геморрагическим инсультом был переведен в другое лечебное учреждение и выбыл из наблюдения на 6-е сут лечения.

Таблица 5

**Частота развития отдельных осложнений ТЭЛА и их влияние на исход**

Table 5

**The incidence of certain PE complications and its impact on adverse outcome**

Осложнения	Число больных, n	Частота развития (95% ДИ)	Наличие	Летальность (95% ДИ)	Критерий Фишера, p	Относительный риск (RR) (95% ДИ)
Госпитальный рецидив ТЭЛА	67	13,3% (10,5; 16,6)	есть	41,8% (29,9; 54,5)	<0,001*	3,96 (2,58; 5,87)
			нет	10,6% (7,8; 13,8)		
Кровотечение	46	9,1% (6,8; 12,0)	есть	30,4% (17,7; 45,8)	0,004*	2,32 (1,31; 3,79)
			нет	13,1% (10,2; 16,6)		
Инфарктная пневмония	125	24,9% (21,1; 28,9)	есть	21,6% (14,7; 29,9)	0,019	1,74 (1,09; 2,71)
			нет	12,4% (9,3; 16,2)		
Нарушения ритма сердца	47	9,3% (7,0; 12,2)	есть	25,5% (13,9; 40,4)	0,048	1,88 (1,01; 3,21)
			нет	13,6% (10,6; 17,1)		

Примечание: ТЭЛА – тромбоз легочной артерии  
Notes: PE – pulmonary embolism

Таблица 6

**Влияние ТЛТ и АКТ на исход при развитии осложнений ТЭЛА**

Table 6

**The influence of TLT and ACT on the outcome in the development of complications**

Осложнения	Вид терапии	Число больных, n	Частота развития (95% ДИ)	Критерий Фишера, p	Летальность при осложнении (95% ДИ)	Критерий Фишера, p
Госпитальный рецидив ТЭЛА	ТЛТ	34	15,3% (10,9; 20,7)	0,29	61,8% (43,6; 77,8)	0,62
	АКТ	33	11,7% (8,2; 16,1)			
Кровотечение	ТЛТ	17	7,7% (4,5; 12,0)	0,35	41,2% (18,4; 67,1)	0,32
	АКТ	29	10,3% (7,0; 14,5)			
Инфарктная пневмония	ТЛТ	44	19,8% (14,8; 25,7)	0,022	25,0% (13,2; 40,3)	0,50
	АКТ	81	28,8% (23,6; 34,5)			
Нарушения ритма сердца	ТЛТ	22	9,9% (6,3; 14,6)	0,76	4,5% (0,1; 22,8)	0,002*
	АКТ	25	8,9% (5,8; 12,9)			

Примечания: АКТ – антикоагулянтная терапия; ТЛТ – тромболитическая терапия; ТЭЛА – тромбоз легочной артерии  
Notes: ACT – anticoagulant therapy; PE – pulmonary embolism; TLT – thrombolytic therapy

В научной литературе принято рассматривать раздельно «большие» и «малые» геморрагические осложнения, четкая граница между которыми не определена. К «большим» кровотечениям относят те, что вызывают острую анемию, требующую коррекции, и случаи, связанные с полостными и органными кровоизлияниями [7, 10–13]. Экстракраниальные «большие» кровотечения со значительным объемом кровопотери были отмечены в 11 наблюдениях: 4 — при ТЛТ (1,8%) и 7 — при АКТ (2,5%). К ним относились: обширные гематомы мягких тканей передней брюшной стенки (2), поясничной области (1), шеи (1), бедра (2); односторонний гемоторакс с гематомой средостения (1), кровоизлияние в полость псевдокисты поджелудочной железы (1), интенсивное легочное кровотечение с массивной аспирацией кровью (1) и интенсивные желудочно-кишечные кровотечения (2).

В оставшихся 31 наблюдении из 46 отмечались эпизоды низкоинтенсивных кровотечений: носовых, желудочно-кишечных, легочных, одно маточное, непродолжительная макрогематурия, а также ограниченные гематомы мягких тканей.

Суммарно частота «опасных» геморрагических эпизодов при ТЛТ составила 2,7% (95% ДИ 1,0; 5,8) (6/222), при АКТ — 3,2% (95% ДИ 1,5; 6,0) (9/281); статистически значимое различие при этом отсутствовало ( $p=0,80$ , критерий Фишера,  $P=0,06$ ). Частота низкоинтенсивных кровотечений составила 5,0% (95% ДИ 2,5; 8,7) (11/222) при ТЛТ и 7,1% (95% ДИ 4,4; 10,8) (20/281) при АКТ. Статистически значимого различия и в этом случае не было обнаружено ( $p=0,36$ , критерий Фишера;  $P=0,16$ ).

Инструментальные признаки инфарктной пневмонии были выявлены у 125 больных из 503 (24,9%). Развитие инфарктной пневмонии повышало вероятность неблагоприятного исхода в 1,7 раза, ОР 1,74 (95% ДИ 1,09; 2,71),  $p=0,019$ ,  $P=0,62$  (табл. 5). Она развивалась в 1,5 раза чаще при АКТ по сравнению с результатами при использовании ТЛТ, ОР 0,69 (95% ДИ 0,49; 0,96),  $p=0,022$ ,  $P=0,64$ . При развитии инфарктной пневмонии метод лечения не оказывал статистически значимого влияния на выживание: летальность 25,0% (11/44) и 19,8% (16/81);  $p=0,50$ ,  $P=0,11$  (табл. 6).

Нарушения ритма (преимущественно пароксизмы мерцания/трепетания предсердий), возникшие в реанимационном отделении и обусловленные острой перегрузкой правых отделов сердца, были отмечены в 9,3% наблюдений и повышали вероятность неблагоприятного исхода в 1,9 раза, ОР 1,88 (95% ДИ 1,01; 3,21),  $p=0,048$ ,  $P=0,58$  (табл. 5). Острые нарушения ритма развивались с одинаковой частотой и при ТЛТ, и при АКТ: в 9,9% и в 8,9%;  $p=0,76$ ,  $P=0,07$ . В тех случаях, когда у пациентов с нарушениями ритма проводилась ТЛТ, летальность оказалась статистически значимо и существенно ниже по сравнению с результатами АКТ: 4,5% (1/22) против 44,0% (11/25);  $p=0,002^*$ , критерий Фишера;  $P=0,91$ . То есть при острых нарушениях сердечного ритма ТЛТ снижала вероятность смертельного исхода в 9,7 раза по сравнению с АКТ, ОР 0,103 (95% ДИ 0,005; 0,645) (табл. 6).

Характеристики пропорционального вклада каждого из рассмотренных факторов, оказавших влияние на неблагоприятный исход, представлены в табл. 7. В модели пропорциональных интенсивностей Кокса из 6 рассмотренных факторов только 3 являлись значимыми предикторами мгновенного риска ( $p$  для «beta» < 0,05), причем нестабильная гемодинамика и госпитальный рецидив ТЭЛА оказались более важными, чем возраст: коэффициент «beta» при показателе «возраст» оказался

в 62 раза меньше, чем при показателе «расстройства гемодинамики» и в 31 раз меньше, чем при «рецидиве ТЭЛА». Остальные коэффициенты можно считать равными 0, так как соответствующие им значения  $p$  были существенно больше 0,05. Таким образом, максимальной силой влияния на время наступления неблагоприятного исхода при острой ТЭЛА обладал фактор гемодинамической нестабильности. Вторым по силе явился госпитальный рецидив эмболии. Возраст обладал слабым влиянием. Пропорциональным влиянием остальных факторов относительно перечисленных трех можно пренебречь.

Таблица 7

**Параметры модели пропорциональных интенсивностей Кокса – оценка пропорционального вклада каждого из предикторов времени жизни при острой ТЭЛА**

Table 7

**Parameters of the Cox proportional hazards model, evaluation of the proportional contribution of each of the predictors of the lifetime in acute PE**

Характеристика модели в целом: $\chi^2=112,9$ ; $df=6$ ; $p<0,00001$			
Факторы влияния на время наступления неблагоприятного исхода	Коэффициент «beta» (95% ДИ)	SD для «beta»	$p$ для «beta»
Возраст	0,033 (0,015; 0,050)	0,009	0,0003
Расстройства гемодинамики	2,012 (1,481; 2,542)	0,271	<0,00001
Рецидив ТЭЛА	1,009 (0,522; 1,495)	0,248	0,00005
Кровотечение	0,497 (-0,276; 1,270)	0,394	0,21
Инфарктная пневмония	0,030 (-0,470; 0,531)	0,255	0,91
Нарушения сердечного ритма	0,191 (-0,143; 0,526)	0,171	0,26

Примечание: ТЭЛА – тромбоз эмболия легочной артерии

Notes: PE – pulmonary embolism

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В результате проведенного исследования было установлено, что при острой легочной эмболии гемодинамическая декомпенсация, значительные кровотечения, госпитальный рецидив эмболии, возраст, острые нарушения сердечного ритма и инфарктная пневмония оказывали негативное влияние на исход в порядке убывания значимости. В свою очередь, ТЛТ проявляла лучшую эффективность по сравнению с АКТ и при гемодинамической декомпенсации, и при нарушениях ритма. В возрастной группе старше 75 лет ТЛТ не имела преимуществ перед АКТ, проявляя их в более молодых возрастных группах. Геморрагические осложнения при ТЛТ развивались не чаще, чем при АКТ.

Фактором сильного влияния на исход явился госпитальный рецидив ТЭЛА, частота развития которого не зависела ни от наличия флотирующего тромба, ни от выбора метода лечения (ТЛТ или АКТ). Вне рецидива (87% всей выборки (436/503)) преимущество ТЛТ для выживания было безусловным; смертельных исходов было в 8 раз меньше: 1,6% против 12,9%,  $p<0,001^*$ ,  $P=1,0$ .

В целом ТЛТ по сравнению с АКТ проявила более мощное влияние на снижение летальности: ОШ 0,56 (95% ДИ 0,32; 0,97). При этом не было выявлено различий в частоте развития осложнений, повышающих риск смертельного исхода, таких как госпитальный рецидив ТЭЛА, жизнеугрожающие кровотечения и острые нарушения сердечного ритма. В то же время инфарктная пневмония при ТЛТ развивалась реже: ОШ 0,61 (95% ДИ 0,39; 0,95).

Результаты имеет смысл сопоставить с уже накопленным опытом других исследователей. Информационный ресурс *Cochrane Collaboration*, регулярно проводящий корректные обобщения результатов испытаний лекарственных препаратов, анализирует преимущества ТЛТ с 2002 г.; мета-анализ воспроизводился в 2006, 2009, 2015 гг., дополняясь новыми данными [7–10]. Последний — 2015 г. — основан на данных 17 выборок из 20 стран с общим числом участников 2167 [10]. Мета-анализ 2014 г. *American Medical Association* включает 16 выборок с общим числом наблюдений 2115 [12]. Весьма репрезентативны данные *PEITHO* (*Pulmonary Embolism Thrombolysis*) — крупнейшего рандомизированного исследования ТЛТ при ТЭЛА, проведенного в 76 центрах 13 стран с общим числом участников 1005 [11]. Самый грандиозный изученный ресурс — национальные данные всех больниц США за 10 лет: 72 230 пациентов высокого риска из 2 110 320 наблюдений с диагнозом легочной эмболии [13]. Обобщенные результаты нашего исследования, мета-анализов, *PEITHO* и *Nationwide Inpatient Sample* США, выраженные ОШ с 95% ДИ для двух методов лечения (ТЛТ и АКТ), представлены в табл. 8 и на рис. 3. На рисунке синим цветом обозначены результаты нашего исследования, лиловым — результаты других авторов [10–13]. Табл. 8 является легендой для рис. 3. Визуально все отрезки, находящиеся слева от вертикальной оси и не пересекающие ее, свидетельствуют в пользу ТЛТ, а находящиеся справа — в пользу АКТ. Чем короче отрезок (уже доверительный интервал), тем точнее исследование, выше его мощность и убедительнее аргумент в пользу того или иного метода лечения. И напротив, чем он шире, тем ниже репрезентативность, неопределеннее результат.

Основной результат, указывающий на преимущество ТЛТ для выживания, совпал с итогами метанализов (позиция 1 на рис. 3 и в табл. 8). Как видно, все показатели корректны, так как доверительные интервалы не включают единицу.

Совпал результат по подгруппе высокого риска, признанный на сегодня безусловным: при гемодинамической декомпенсации ТЛТ эффективней для выживания (позиция 2 на рис. 3). По сравнению с репрезентативностью гигантской выборки *P.D. Stein* с очень убедительным узким доверительным интервалом ( $P=1,0$ ; ОШ 0,193 (95% ДИ 0,185; 0,301)) нашим данным не хватает точности:  $P=0,51$ ; ОШ 0,49 (95% ДИ 0,22; 1,06) [13].

Главный вопрос, исследованию которого посвящены мета-анализы и программа *PEITHO*: имеется ли преимущество ТЛТ перед АКТ в подгруппе промежуточного риска? Наши не вполне корректные данные — ОШ 0,35 (95% ДИ 0,11; 1,04) — и корректные данные *S. Chatterjee* — ОШ 0,48 (95% ДИ 0,25; 0,92) — совпали: тромболитиз был ассоциирован со снижением летальности при промежуточном риске (позиция 3 на рис. 3). Более того, в работе *S. Chatterjee* отмечено, что такая ассоциация была получена в основном из-за использования тромболитиков у пациентов с промежуточным риском. Итоги *PEITHO* не подтверждают этот вывод — ОШ 0,73 (95% ДИ 0,34; 1,57) [11]. Однако *S. Chatterjee* отмечает, что преимущества тромболитиков при промежуточном риске могут быть трудно выявляемыми именно в рандомизированных исследованиях [12].

Наши данные, указывающие на утрату преимуществ ТЛТ перед АКТ у пациентов старческого возраста ( $\geq 75$  лет), совпали с данными *G. Meyer*: ТЛТ способствовала выживанию в возрасте моложе 75 лет

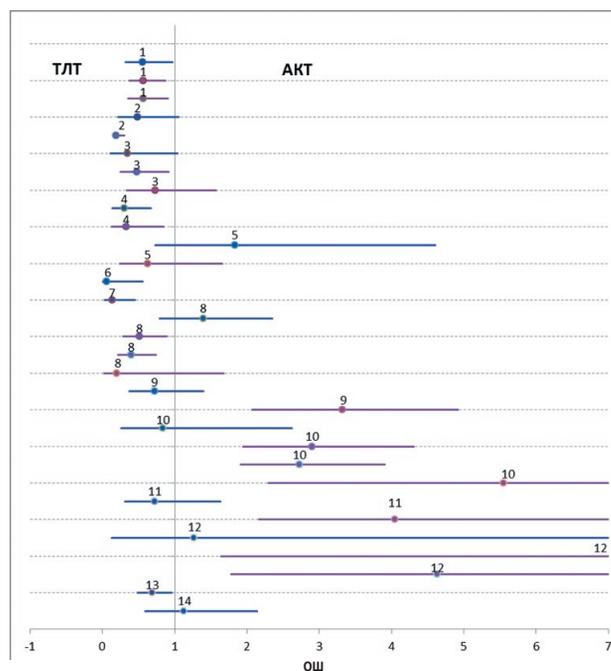


Рис. 3. Сравнение полученных результатов с итогами других исследований, выраженные ОШ с 95% ДИ для двух методов лечения (ТЛТ и АКТ).

Примечания: АКТ — антикоагулянтная терапия; ДИ — доверительный интервал; ОШ — отношение шансов; ТЛТ — тромболитическая терапия. Синим цветом обозначены полученные интервальные оценки, лиловым — результаты других авторов. Цифрой над отрезком обозначен каждый из параметров, содержащихся в столбце 2 табл. 8.

Визуально все отрезки, находящиеся слева от вертикальной оси и не пересекающие ее, свидетельствуют в пользу ТЛТ. Справа — в пользу АКТ. Чем короче отрезок (уже доверительный интервал), тем точнее исследование, выше его мощность и убедительнее аргумент в пользу того или иного метода лечения. И напротив, чем он шире, тем ниже репрезентативность, неопределеннее результат

Fig. 3. The comparison of the results with findings of other studies, expressed by OR with 95% CI for both treatment methods (TLT and ACT). Notes: ACT — anticoagulant therapy; CI — confidence interval; OR — odds ratio; TLT — thrombolytic therapy. The blue color indicates interval estimations, the lilac color indicates results of other authors. The number above the segment is each of the parameters contained in Column 2 of Table 8. Visually, all segments on the left of the vertical axis and not crossing it, evidence in favor of TLT. On the right — in favor of ACT. The shorter the segment is (the narrower confidence interval is), the more precise the study is, and the higher is its power and the more convincing argument in favor of one or another method of treatment is. On the contrary, the wider it is, the lower the representativeness is, the more uncertain the result is

(ОШ 0,30 (95% ДИ 0,14; 0,67) и 0,33 (95% ДИ 0,13; 0,85)) и утрачивала преимущество для старшего возраста (ОШ 1,83 (95% ДИ 0,73; 4,61) и 0,63 (95% ДИ 0,24; 1,66)) (позиция 4, 5 на рис. 3) [11].

Кроме того, в нашем исследовании на высоком уровне значимости ( $p=0,006^*$  при мощности  $P=0,91$ ) было установлено, что при возникновении острых нарушений сердечного ритма летальность среди пациентов, получивших тромболитик, была в 9,7 раза ниже по сравнению с результатами лечения антикоагулянтам — ОШ 0,006 (95% ДИ 0,003; 0,557) (позиция 6 на рис. 3).

Не было получено доказательств худшей выживаемости в подгруппе пациентов с флотирующим тромбом при проведении ТЛТ (ОШ 0,78 (95% ДИ 0,35; 1,71)), хотя гипотетически фрагментация тромба вследствие введения тромболитика создает условия повышен-

Таблица 8

## Сравнение полученных результатов с итогами других исследований

Table 8

## The comparison of the results with findings of other researchers

№ позиции	ТЛТ / АКТ наименование подгрупп	ОШ (95% ДИ) представленное исследование	ОШ (95% ДИ) другие исследователи
1	Общая летальность от всех причин	0,56 (0,32; 0,97)	0,57 (0,37; 0,87) [10] 0,57 (0,36; 0,91) [12]
2	Летальность: высокий риск	0,49 (0,22; 1,06)	0,193 (0,185; 0,301) [13]
3	Летальность: промежуточный риск	0,35 (0,11; 1,04)	0,48 (0,25; 0,92) [12] 0,73 (0,34; 1,57) [11]
4	Летальность: возраст моложе 75 лет	0,30 (0,14; 0,67)	0,33 (0,13; 0,85) [11]
5	Летальность: возраст 75 лет и старше	1,83 (0,73; 4,61)	0,63 (0,24; 1,66) [11]
6	Летальность: нарушения сердечного ритма	0,061 (0,003; 0,557)	–
7	Летальность: нет повторной легочной эмболии	0,137 (0,034; 0,455)	
8	Частота: повторная легочная эмболия	1,40 (0,79; 2,35)	0,51 (0,29; 0,89) [10] 0,40 (0,22; 0,74) [12] 0,20 (0,02; 1,68) [11]
9	Частота: все геморрагические осложнения	0,72 (0,37; 1,40)	3,19 (2,07; 4,92) [12]
10	Частота: тяжелые геморрагические осложнения	0,84 (0,26; 2,62)	2,90 (1,95; 4,31) [10] 2,73 (1,91; 3,91) [12] 5,55 (2,30; 13,39) [11]
11	Частота: малые геморрагические осложнения	0,72 (0,31; 1,63)	4,05 (2,17; 7,54) [10]
12	Частота: интракраниальные кровотечения	1,27 (0,13; 12,67)	12,10 (1,64; 250,14) [11] 4,63 (1,78; 12,04) [12]
13	Частота: инфарктная пневмония	0,69 (0,49; 0,96)	–
14	Частота: нарушения сердечного ритма	1,13 (0,59; 2,14)	–

Примечания: АКТ – антикоагулянтная терапия; ДИ – доверительный интервал; ОШ – отношение шансов; ТЛТ – тромболитическая терапия. В первом столбце указан цифровой код интервальной оценки соответствующего параметра. Столбец 2 содержит название параметра. В столбце 3 указан полученный результат – численное значение отношения шансов и его 95% доверительного интервала. Столбец 4 содержит аналогичные результаты других исследователей; ссылки на конкретную публикацию находятся в квадратных скобках

Notes: ACT – anticoagulant therapy; CI – confidence interval; OR – odds ratio; TLT – thrombolytic therapy.

Column 1 contains the number indicating interval estimation of the corresponding parameter. Column 2 contains the name of the parameter. Column 3 shows the result which is the numerical value of the odds ratio and its 95% confidence interval. Column 4 contains similar results from other researchers; references to particular publications are given in square brackets

ного риска повторного эпизода эмболии. Не была также установлена связь между наличием флотации и частотой госпитальных рецидивов. Но вот сама повторная эмболия на летальность влияла очень сильно, вне зависимости от примененного метода лечения (табл. 6). При отсутствии же рецидива (а это 87% всех наблюдений) преимущество ТЛТ перед АКТ было неоспоримым: на уровне значимости  $p < 0,001$  при  $P = 1,0$  вероятность смертельного исхода была ниже в 8 раз при назначении тромболитика по сравнению с результатами антикоагулянтной терапии: ОР 0,12 (95% ДИ 0,03; 0,41); ОШ 0,14 (95% ДИ 0,03; 0,46) (позиция 7 на рис. 3).

Результаты по частоте развития осложнений – рецидива эмболии и кровотечений – разошлись. В нашем исследовании не было выявлено снижения риска рецидива ТЭЛА при применении ТЛТ (ОШ 1,40 (95% ДИ 0,79; 2,35)) в отличие от данных *Q. Hao* – ОШ 0,51 (95% ДИ 0,29; 0,89) и *S. Chatterjee* – ОШ 0,40 (95% ДИ 0,22; 0,74) [10, 12]. Однако *G. Meyer* также не подтвердил снижения риска рецидива эмболии при ТЛТ – ОШ 0,20 (95% ДИ 0,02; 1,68) (позиция 8 на рис. 3) [11].

В нашей выборке риск развития кровотечений при ТЛТ и АКТ не различался: ОШ 0,72 (95% ДИ 0,37; 1,40). Это относилось и к «большим» (ОШ 0,84 (95% ДИ 0,26; 2,62)), и к «малым» геморрагическим эпизодам (ОШ 0,72 (95% ДИ 0,31; 1,63)). В мета-анализах и *PEITHO* ТЛТ серьезно увеличивала риск развития кровотечений (позиции 9, 10, 11 на рис. 3).

Особым вопросом являются интракраниальные кровотечения (ИКК), которые по своим последствиям не сопоставимы с массивной ТЭЛА, за исключением категории больных максимального риска. Это осложнение встречалось редко: при ТЛТ в 0,9% (2/222), а при АКТ – в 0,7% (2/281) наблюдений. У других исследователей: *G. Meyer* [11] – в 2,4% (12/506) при ТЛТ и в 0,2% (1/499) при АКТ; *S. Chatterjee* [12] – в 1,46% (15/1024) и 0,2% (2/1019). Обобщенные данные рекомендаций *ESC 2014 г.* приводят средний уровень в 1,9–2,2% [2]. В нашей выборке частота ИКК при ТЛТ и АКТ не различалась: ОШ 1,27 (95% ДИ 0,13; 12,67). А по совокупным данным других авторов ИКК развивались в 12 и 7 раз чаще при ТЛТ, чем при АКТ: ОШ 1,64; (95% ДИ 12,10; 250,14) и ОШ 4,63 (95% ДИ 1,78; 12,04) [11, 12].

Всем показателям сравнительного риска не хватало точности, что отражено в очень широком доверительном интервале и требует дальнейших наблюдений (позиция 12 на рис. 3). Прогнозирующие параметры для внутричерепных кровоизлияний при ТЛТ на сегодняшний день не определены [2].

В мета-анализе *S. Chatterjee* наблюдалась связь с повышением риска тяжелых геморрагических осложнений в возрастной подгруппе от 65 лет и старше: 12,9% (87/673) против 4,10% (27/658); ОШ 3,10 (95% ДИ 2,10; 4,56). При подобной стратификации в нашей выборке отмечена та же тенденция, однако корректных различий не было получено: 4,5% (10/222) против 1,8% (5/281);  $p = 0,11$  критерий Фишера; ОШ 2,60 (95% ДИ 0,80; 8,89).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наиболее корректными, подтвержденными статистически результатами (контроль ошибок I и II рода) проведенного исследования, касающимися преимуществ тромболитической терапии перед антикоагулянтной являются:

- снижение общей летальности ( $p = 0,031$ ;  $P = 0,60$ ); увеличение времени жизни и доли выживших ( $p = 0,027$ ;  $P = 0,96$ , метод Каплана–Майера);

- снижение летальности в 8 раз в подгруппе без госпитального рецидива эмболии (87% выборки) ( $p < 0,001$ ;  $P = 1,0$ ).

- снижение летальности в возрастной подгруппе моложе 75 лет ( $p = 0,001$ ;  $P = 0,92$ );

- снижение летальности в подгруппе с острыми нарушениями сердечного ритма ( $p = 0,002$ ;  $P = 0,91$ );

- снижение частоты развития инфарктной пневмонии ( $p = 0,022$ ;  $P = 0,64$ );

- отсутствие различий в частоте геморрагических осложнений ( $p = 0,35$ ;  $P = 0,17$ ).

Из изученных факторов наиболее сильным пропорциональным влиянием на время наступления неблагоприятного исхода в порядке убывания обладали следующие: расстройства системной гемодинамики, госпитальный рецидив ТЭЛА и старший возраст.

При сравнительной оценке полученных данных с итогами других исследователей расхождения касаются двух позиций: в нашем исследовании не было доказано снижение частоты рецидивов ТЭЛА и повышение частоты геморрагических осложнений в результате применения тромболитика. Равнозначность риска кровотечений при обоих методах лечения в нашем случае вероятнее всего объясняется отсутствием рандомизации. То есть тромболитис при высокой угрозе кровотечения не назначался, в связи с чем геморрагических осложнений было меньше. Вероятно, соблюдение правил назначения тромболитика, обозначенных в клинических рекомендациях, способно уравнивать риск геморрагических осложнений и тем самым в известной степени нивелировать сомнения в лучшей эффективности ТЛТ перед АКТ при острой легочной эмболии, прежде всего у пациентов промежуточного риска внезапной смерти.

## ВЫВОДЫ

1. Летальность при проведении тромболитической терапии среди пациентов с высоким и промежуточным риском ранней смерти от острой легочной тромбоэмболии составила 10,8% (95% ДИ 7,1; 15,7) (24/222) и была ниже по сравнению с таковой при применении антикоагулянтной терапии 17,8% (95% ДИ 13,5; 22,8) (50/281) на уровне значимости  $p=0,031$  при мощности исследования  $P=0,60$ . Использование тромболитической терапии снижало вероятность летального исхода в 1,65 раза: относительный риск составил 0,61 (95% ДИ 0,37–0,98), отношение шансов 0,56 (95% ДИ 0,32; 0,97). Мощность исследования  $P=0,60$  для  $\alpha=0,05$  не позволяет считать вывод о преимуществе ТЛТ перед АКТ для выживания строго корректным.

2. В подгруппе пациентов с высоким риском летальность при введении тромболитика была ниже по сравнению с лечением антикоагулянтам, составив 30,2% (95% ДИ 19,2; 43,0) (19/63) против 47,1% (95% ДИ 34,8; 59,6) (32/68),  $p=0,051$ ,  $P=0,51$ ; как и в подгруппе промежуточного риска, в которой уровни летальности составили соответственно 3,1% (95% ДИ 1,0; 7,2) (5/159) и 8,5% (95% ДИ 5,1; 13,0) (18/213),  $p=0,048$ ,  $P=0,58$ . Недостаточный уровень мощности исследований 0,51 и 0,58 для  $\alpha=0,05$  не позволяет считать вывод о преимуществе ТЛТ перед АКТ для выживания в каждой из подгрупп строго корректным.

3. Доля 15-дневной выживаемости при тромболитической терапии была статистически значимо выше по сравнению с таковой при антикоагулянтной, составив соответственно 0,901 (95% ДИ 0,864; 0,922) против 0,840 (95% ДИ 0,801; 0,864); уровень значимости различия  $p=0,027$  при убедительном уровне мощнос-

ти  $P=0,96$  для  $\alpha=0,05$ . Медианы времени выживания составили соответственно 56 и 43 дня.

4. Применение тромболитика по сравнению с антикоагулянтной терапией ассоциировалось со статистически значимым снижением летальности в возрастной подгруппе моложе 75 лет: летальность составила 5,5% (95% ДИ 2,7; 9,9) (10/81) и 16,2% (95% ДИ 11,4; 22,0) (33/204) соответственно,  $p=0,001$ ;  $P=0,92$ , относительный риск ( $RR$ ) 0,61 (95% ДИ 0,37; 0,98), отношение шансов 0,56 (95% ДИ 0,32; 0,97). В возрастной группе от 75 лет и старше ТЛТ не имела преимуществ перед АКТ.

5. При острых нарушениях сердечного ритма, обусловленных ТЭЛА, ТЛТ статистически значимо способствовала снижению вероятности смертельного исхода в 9,7 раз по сравнению с результатами использования антикоагулянта: летальность 4,5% (95% ДИ 0,1; 22,8) (1/22) против 44,0% (95% ДИ 24,4; 65,1) (11/25),  $p=0,002$ ,  $P=0,91$ , ОР 0,103 (95% ДИ 0,005–0,645).

6. Геморрагические осложнения при ТЛТ развивались не чаще, чем при АКТ. Частота всех геморрагических осложнений при ТЛТ и АКТ составила 7,7% (95% ДИ 4,5; 12,0) (17/222) и 10,3% (95% ДИ 7,0; 14,5) (29/281) соответственно,  $p=0,351$ ,  $P=0,17$ ; тяжелых клинически значимых кровотечений (включая интракраниальные) — 2,7% (95% ДИ 1,0; 5,8) (6/222) и 3,2% (95% ДИ 1,5; 6,0) (9/281);  $p=0,80$ ;  $P=0,06$ ; незначительных кровотечений — 5,0% (95% ДИ 2,5; 8,7) (11/222) и 7,1% (95% ДИ 4,4; 10,8) (20/281);  $p=0,36$ ;  $P=0,16$ ; интракраниальных кровотечений — 0,90% (95% ДИ 0,11; 3,22) (2/222) и 0,71% (95% ДИ 0,09; 2,55) (2/281);  $p=0,81$ ;  $P=0,13$ . Статистически значимых различий не было выявлено.

7. Повторные эмболии в госпитальном периоде развивались с одинаковой частотой при ТЛТ и АКТ: в 15,3% (95% ДИ 10,9; 20,7) (34/222) и 11,7% (95% ДИ 8,2; 16,1) (33/281) соответственно;  $p=0,29$ ,  $P=0,15$ . Статистически значимых различий при этом не было выявлено.

8. При острой легочной эмболии гемодинамическая декомпенсация (ОР 6,30 (95% ДИ 3,96; 10,16)), значительные кровотечения (ОР 4,51 (95% ДИ 2,37; 6,51)), госпитальный рецидив эмболии (ОР 3,96 (95% ДИ 2,58; 5,87)), возраст от 75 лет и старше (ОР 2,35 (95% ДИ 1,51; 3,62)), острые нарушения сердечного ритма (ОР 1,88 (95% ДИ 1,01; 3,21)) и развитие инфарктной пневмонии (ОР 1,74 (95% ДИ 1,09; 2,71)) оказывали негативное влияние на исход в порядке убывания значимости.

9. Наиболее сильным пропорциональным влиянием на время наступления неблагоприятного исхода в порядке убывания значимости обладали следующие факторы: расстройства системной гемодинамики ( $beta$  2,012 (95% ДИ 1,481; 2,542)), госпитальный рецидив ТЭЛА ( $beta$  1,009 (95% ДИ 0,522; 1,495)) и старший возраст ( $beta$  0,033 (95% ДИ 0,015; 0,050)).

## ЛИТЕРАТУРА

1. Савельев В.С., Чазов Е.И., Гусев Е.И., Кириенко А.И. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений. Флебология. 2010; 44(2–1): 3–37.
2. Konstantinides S.V., Torbicki A., Agnelli G., et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Eur. Heart J. 2014; 35(43): 3033–3069, 3069a–3069k. PMID: 25173341. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu285.
3. Kearon C., Kahn S.R., Agnelli G., et al. American College of Chest Physicians. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice

Guidelines (8th Edition). Chest. 2008; 133(6 Suppl): 454S–545S. PMID: 18574272. DOI: 10.1378/chest.08-0658.

4. Jaff M.R., McMurry M.S., Archer S.L., et al. Management of Massive and Submassive Pulmonary Embolism, Iliofemoral Deep Vein Thrombosis, and Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2011; 123(16): 1788–1830. PMID: 21422387. DOI: 10.1161/CIR.0b013e318214914f.
5. British Thoracic Society Standards of Care Committee Pulmonary Embolism Guideline Development Group. British Thoracic Society guidelines for the management of suspected acute pulmonary embolism.

- Thorax 2003; 58(6): 470–484. PMID: 12775856.
- Torbicki A., Perrier A., Konstantinides S., et al. 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). *Eur Heart J*. 2008; 29(18): 2276–2315. PMID: 18757870. DOI: 10.1093/eurheartj/ehn310.
  - Dong B., Pineo G., Mulrooney T. Thrombolytic therapy for pulmonary embolism. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2002; (3). DOI: 10.1002/14651858.CD004437.
  - Dong B.R., Yue J., Liu G.J., et al. Thrombolytic therapy for pulmonary embolism. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006 Apr 19; (2): CD004437. PMID: 16625603. DOI: 10.1002/14651858.CD004437.pub2.
  - Dong B.R., Hao Q., Yue J., et al. Thrombolytic therapy for pulmonary embolism. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009 Jul 8; (3): CD004437. PMID: 19588357. DOI: 10.1002/14651858.CD004437.pub3.
  - Hao Q., Dong B.R., Yue J., et al. Thrombolytic therapy for pulmonary embolism. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015 Sep 30; (9): CD004437. PMID: 26419832. DOI: 10.1002/14651858.CD004437.pub4.
  - Meyer G., Vicaut E., Danays T., et al. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N. Engl. J. Med.* 2014; 370(15): 1402–1411. PMID: 24716681. DOI: 10.1056/NEJMoa1302097.
  - Chatterjee S., Chakraborty A., Weinberg I., et al. Thrombolysis for pulmonary embolism and risk of all-cause mortality, major bleeding, and intracranial hemorrhage: a meta-analysis. *JAMA.* 2014; 311(23): 2414–2421. PMID: 24938564. DOI: 10.1001/jama.2014.5990.
  - Stein P.D., Matta F. Thrombolytic therapy in unstable patients with acute pulmonary embolism: saves lives but underused. *Am J Med.* 2012; 125(5): 465–470. PMID: 22325236. DOI: 10.1016/j.amjmed.2011.10.015.

## REFERENCES

- Savel'ev V.S., Chazov E.I., Gusev E.I., Kirienko A.I. Russian clinical recommendations for the diagnosis, treatment and prevention of venous thromboembolic complications. *Flebologiya.* 2010; 4(2-1): 3–37. (In Russian)
- Konstantinides S.V., Torbicki A., Agnelli G., et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J*. 2014; 35(45): 3035–69, 3069a–3069k. PMID: 25173341. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu285.
- Kearon C., Kahn S.R., Agnelli G., et al. American College of Chest Physicians. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest.* 2008; 133(6 Suppl):454S–545S. PMID: 18574272. DOI: 10.1378/chest.08-0658.
- Jaff M.R., McMurry M.S., Archer S.L., et al. Management of Massive and Submassive Pulmonary Embolism, Iliofemoral Deep Vein Thrombosis, and Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2011; 123(16): 1788–1830. PMID: 21422387. DOI: 10.1161/CIR.0b013e318214914f.
- British Thoracic Society Standards of Care Committee Pulmonary Embolism Guideline Development Group. British Thoracic Society guidelines for the management of suspected acute pulmonary embolism. *Thorax.* 2003; 58(6): 470–484. PMID: 12775856.
- Torbicki A., Perrier A., Konstantinides S., et al. 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). *Eur Heart J*. 2008; 29(18): 2276–2315. PMID: 18757870. DOI: 10.1093/eurheartj/ehn310.
- Dong B., Pineo G., Mulrooney T. Thrombolytic therapy for pulmonary embolism. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2002; (3). DOI: 10.1002/14651858.CD004437.
- Dong B.R., Yue J., Liu G.J., et al. Thrombolytic therapy for pulmonary embolism. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006 Apr 19; (2): CD004437. PMID: 16625603. DOI: 10.1002/14651858.CD004437.pub2.
- Dong B.R., Hao Q., Yue J., et al. Thrombolytic therapy for pulmonary embolism. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009 Jul 8; (3): CD004437. PMID: 19588357. DOI: 10.1002/14651858.CD004437.pub3.
- Hao Q., Dong B.R., Yue J., et al. Thrombolytic therapy for pulmonary embolism. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015 Sep 30; (9): CD004437. PMID: 26419832. DOI: 10.1002/14651858.CD004437.pub4.
- Meyer G., Vicaut E., Danays T., et al. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2014; 370(15): 1402–1411. PMID: 24716681. DOI: 10.1056/NEJMoa1302097.
- Chatterjee S., Chakraborty A., Weinberg I., et al. Thrombolysis for pulmonary embolism and risk of all-cause mortality, major bleeding, and intracranial hemorrhage: a meta-analysis. *JAMA.* 2014; 311(23): 2414–2421. PMID: 24938564. DOI: 10.1001/jama.2014.5990.
- Stein P.D., Matta F. Thrombolytic therapy in unstable patients with acute pulmonary embolism: saves lives but underused. *Am J Med.* 2012; 125(5): 465–470. PMID: 22325236. DOI: 10.1016/j.amjmed.2011.10.015.

Received on 23.10.2017

Accepted on 30.11.2017

Поступила в редакцию 23.10.2017

Принята к печати 30.11.2017

## THROMBOLYTIC AND ANTICOAGULANT THERAPY FOR PULMONARY EMBOLISM WITH HIGH AND INTERMEDIATE RISK OF EARLY DEATH. PART 1. MORTALITY AND COMPLICATIONS

O.V. Nikitina\*, I.P. Mikhailov, D.A. Kosolapov, V.I. Avfukov, E.A. Ostrogina, S.N. Kuznetsov, T.N. Cherkashina, N.I. Mirda

Department of resuscitation and intensive care for surgical patients, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of the Moscow Healthcare Department, Moscow, Russian Federation

\*Contacts: Olga V. Nikitina, Cand. Med. Sci., Senior Researcher, Department of Resuscitation and Intensive Care for Surgical Patients, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of the Moscow Health Department. Email: o.v.nikitina@mail.ru

**BACKGROUND** The advantages of thrombolytic therapy over anticoagulant therapy in the treatment of acute pulmonary embolism are uncertain.

**AIM OF STUDY** To compare primary outcomes and incidence of complications in patients with PE of high and intermediate risk in the course of TLT or ACT and to assess efficacy and safety of TLT and ACT.

**STUDY DESIGN** Prospective non-randomized study. Intervention was administration of a thrombolytic, the control group consisted of patients who had an anticoagulant introduced.

**CHARACTERISTICS OF A SAMPLE** 503 patients with a high and intermediate risk of early death at the age of 16 to 93 years (mean age 61±16, Me 63 (51; 74) admitted to the resuscitation department in 2011–2016. Thrombolytics were administered to 222 patients, heparin – 281.

**RESULTS** The mortality rate was 10.8% (24/222) when treated with thrombolytic vs. 17.8% (50/281) with anticoagulant treatment; odds ratio was 0.56, 95% confidence interval 0.32; 0.97; p=0.031; P=0.60. The mortality rate in the subgroup with unstable hemodynamics was 30.2% (19/63) with thrombolytics vs. 47.1% (32/68) with anticoagulant treatment; OR 0.49 (0.22; 1.06); p=0.051; P=0.51. The mortality rate in the subgroup of intermediate risk was 3.2% (5/158) vs. 8.4% (18/214); OR 0.36 (0.11; 1.05); p=0.049; P=0.54. The use of thrombolytic was associated with a decrease in mortality: in the age group <75 (mortality rate 5.5% (10/181) vs. 16.2% (33/204), OR 0.30 (0.14; 0.67); p=0.001, P=0.92); in the subgroup with acute cardiac arrhythmias (mortality rate 4.5% (1/22) vs. 44.0% (11/25); OR 0.061 (0.003; 0.557); p=0.002; P=0.91); in the subgroup with no hospital recurrence of embolism (mortality rate 1.6% (3/188) vs. 12.9% (32/248); OR 0.14 (0.03; 0.46), p<0.001; P=1.0). With thrombolysis, infarction pneumonia developed less often: in 19.8% (44/222) vs. 28.8% (81/281); OR 0.61 (0.39; 0.95); p=0.022; P=0.64. There were no differences in the incidence of hemorrhagic complications in the treatment of thrombolytics in comparison with anticoagulant therapy: 7.7% (17/222) vs. 10.3% (29/281); OR 0.72 (0.37; 1.40); p=0.35; P=0.17. Severe hemorrhages (including intracranial): 2.7% (6/22) vs. 3.2% (9/281); OR 0.84 (0.26; 2.62); p=0.80; P=0.06. Minor hemorrhages: 5.0% (11/222) vs. 7.1% (20/281); OR 0.72 (0.31; 1.63); p=0.36; P=0.16. Intracranial hemorrhages: 0.90% (2/222) vs. 0.71% (2/281); OR 1.27 (0.13; 12.67); p=0.81; P=0.13. There was no difference in the re-occurrence of embolisms: 15.3% (34/222) and 11.7% (33/281); OR 1.36 (0.79; 2.35); p=0.29; P=0.22.

**CONCLUSION** Thrombolytic therapy appeared to be more effective for survival compared to anticoagulant therapy with no differences in the incidence of complications.

**Keywords:** pulmonary embolism, thrombolytic therapy, anticoagulant therapy, intermediate risk of adverse outcome, mortality rate, intracranial hemorrhages, cardiac arrhythmias

For citation Nikitina O.V., Mikhailov I.P., Kosolapov D.A., et al. Thrombolytic and anticoagulant therapy for pulmonary embolism with high and intermediate risk of early death. Part 1. Mortality and complications. *Russian Sklifosovsky Journal of Emergency Medical Care.* 2018; 7(1): 20–29. DOI: 10.23934/2223-9022-2018-7-1-20-29 (In Russian)

**Conflict of interest** Authors declare lack of the conflicts of interests

**Acknowledgments** The study had no sponsorship