Российский кардиологический журнал 2022;27(S3):5120
doi:10.15829/1560-4071-2022-5120
https://russjcardiol.elpub.ru

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ
ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)
ISSN 2782-2257 (online)

Тромболитическая терапия в сравнении с нефракционированным гепарином в лечении гемодинамически стабильных пациентов с тромбоэмболией легочной артерии: систематический обзор и метаанализ

Черепанова Н. А.[1,2], Подлипаева А. А.[2], Андреева Е. С.[2], Умярова Э. Н.[1], Муллова И. С.[1,2], Павлова Т. В.[1], Дупляков Д. В.[1,2]

В настоящее время проведение тромболитической терапии (ТЛТ) при тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) рекомендуется только пациентам высокого риска. Вместе с тем в реальной практике врачи часто проводят ТЛТ у гемодинамически стабильных пациентов. При этом основное противоречие возникает из-за различных соотношений риска и пользы проведения ТЛТ в сравнении с монотерапией антикоагулянтами.

Цель. Оценить преимущества проведения ТЛТ по сравнению с монотерапией нефракционированным гепарином (НФГ) у гемодинамически стабильных пациентов с ТЭЛА в снижении смертности, рецидивов и риска кровотечений.

Материал и методы. Поиск рандомизированных контролируемых исследований проводился в базах данных PubMed, Embase, Cochrane Library. Из найденных 3050 публикаций для детального исследования было отобрано 100 статей, в результате проведения их подробного анализа в итоге по установленным первоначально критериям осталось 7 рандомизированных клинических исследований, в которых принимало участие 1611 пациентов.

Результаты. Проведение ТЛТ у пациентов с ТЭЛА и стабильной гемодинамикой, в сравнении с НФГ, показало тенденцию к снижению частоты госпитальной смерти: 2,39% vs 3,68% (отношение шансов (ОШ): 0,73; 95% доверительный интервал (ДИ): 0,34-1,57) и снижению комбинированной конечной точки — смерть и/или рецидив ТЭЛА: 3,14% vs 5,15% (ОШ: 0,61; ДИ: 0,37-1,01). При этом отмечалось статистически значимое увеличение количества больших кровотечений: 8,81% vs 2,70% (ОШ: 3,35; 95% ДИ: 2,06-5,45). Введение тромболитического препарата у пациентов с ТЭЛА и стабильной гемодинамикой позволяет снизить уровень давления в легочной артерии, уменьшить дефекты перфузии по данным сцинтиграфии легких, потребность в эскалации терапии в большей степени, чем монотерапия НФГ. Однако неоднородность исследований и небольшое число участников требуют осторожности при интерпретации результатов подобных публикаций.

Заключение. Проведение ТЛТ у пациентов с ТЭЛА и стабильной гемодинамикой имеет тенденцию к снижению смертности и/или частоты рецидивов ТЭЛА, но увеличивает частоту больших кровотечений. В дальнейших исследованиях необходимо определить фенотипы пациентов с ТЭЛА со стабильной гемодинамикой, которые выиграют от проведения ТЛТ.

Ключевые слова: тромбоэмболия легочной артерии, промежуточный риск, тромболитическая терапия, нефракционированный гепарин, метаанализ.

Отношения и деятельность: нет.

[1]ФГБОУ ВО Самарский государственный медицинский университет Минздрава России, Самара; [2]ГБУЗ Самарский областной клинический кардиологический диспансер им. В. П. Полякова, Самара, Россия.

Черепанова Н. А.* — аспирант кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, врач-кардиолог, ORCID: 0000-0002-7704-0866, Подлипаева А. А. — врач-кардиолог, ORCID: 0000-0002-2417-6532, Андреева Е. С. — врач-кардиолог, ORCID: нет, Умярова Э. Н. — врач-кардиолог отделения сосудистой хирургии № 2 клиники факультетской хирургии, ORCID: 0000-0001-6430-3770, Муллова И. С. — к.м.н., ассистент кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, врач-кардиолог, ORCID: 0000-0002-9321-6251, Павлова Т. В. — д.м.н., профессор кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0003-3301-1577, Дупляков Д. В. — д.м.н., профессор, профессор кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, зам. главного врача по медицинской части, ORCID: 0000-0002-6453-2976.

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

ДИ — доверительный интервал, НФГ — нефракционированный гепарин, ОР — отношение рисков, ОШ — отношение шансов, ПЖ — правый желудочек, РКИ — рандомизированное контролируемое исследование, рТАП — рекомбинантный тканевой активатор плазминогена, ТЛТ — тромболитическая терапия, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии.

Рукопись получена 15.06.2022
Рецензия получена 01.07.2022
Принята к публикации 31.07.2022

Для цитирования: Черепанова Н. А., Подлипаева А. А., Андреева Е. С., Умярова Э. Н., Муллова И. С., Павлова Т. В., Дупляков Д. В. Тромболитическая терапия в сравнении с нефракционированным гепарином в лечении гемодинамически стабильных пациентов с тромбоэмболией легочной артерии: систематический обзор и метаанализ. *Российский кардиологический журнал.* 2022;27(3S):5120. doi:10.15829/1560-4071-2022-5120. EDN UYVPL

Thrombolysis versus unfractionated heparin for hemodynamically stable patients with pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis

Cherepanova N. A.[1,2], Podlipaeva A. A.[2], Andreeva E. S.[2], Umyarova E. N.[1], Mullova I. S.[1,2], Pavlova T. V.[1], Duplyakov D. V.[1,2]

Currently, thrombolytic therapy (TLT) for pulmonary embolism (PE) is recommended only for patients with high-risk PE. At the same time, in real practice, TLT is often performed in hemodynamically stable patients. The main contradiction arises due to the different risk-benefit ratio of TLT in comparison with anticoagulant monotherapy.

Aim. To assess the benefits of TLT, compared with unfractionated heparin (UFH) monotherapy, in hemodynamically stable patients with PE in reducing mortality, recurrence of PE and risk of bleeding.

Material and methods. Randomized controlled trials were searched in PubMed, Embase, and Cochrane Library databases. Of the 3050 publications found, 100 papers were selected for a detailed study. As a result of detailed analysis, 7 randomized clinical trials (n=1611) remained according to established criteria.

Results. TLT in hemodynamically stable patients with PE, in comparison with UFH, showed a tendency to decrease in the inhospital death rate: 2,39% vs 3,68 (odds ratio (OR): 0,73; 95% confidence interval (CI): 0,34-1,57), and a decrease in the composite endpoint (death and/or recurrent PE): 3,14% vs 5,15% (OR: 0,61; CI: 0,37-1,01). There was a significant increase in the number of major bleeding: 8,81% vs 2,70% (OR: 3,35; 95% CI: 2,06-5,45). TLT in hemodynamically stable patients with PE to a greater extent can reduce the pulmonary blood pressure, perfusion defects according to lung scintigraphy, as well as the need for therapy intensification. However, the heterogeneity of studies and the small number of participants require caution when interpreting their results.

Conclusion. TLT in patients with PE and stable hemodynamics tends to reduce mortality and/or recurrence of PE, but increases the incidence of major bleeding. Further studies need to determine the phenotypes of hemodynamically stable patients with PE who would benefit from TLT.

Keywords: pulmonary embolism, intermediate risk, thrombolytic therapy, unfractionated heparin, meta-analysis.

Relationships and Activities: none.

[1]Samara State Medical University, Samara; [2]V. P. Polyakov Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary, Samara, Russia.

Cherepanova N. A.* ORCID: 0000-0002-7704-0866, Podlipaeva A. A. ORCID: 0000-0002-2417-6532, Andreeva E. S. ORCID: none, Umyarova E. N. ORCID: 0000-0001-6430-3770, Mullova I. S. ORCID: 0000-0002-9321-6251, Pavlova T. V. ORCID: 0000-0003-3301-1577, Duplyakov D. V. ORCID: 0000-0002-6453-2976.

*Corresponding author:
63cherepanova@mail.ru

Received: 15.06.2022 **Revision Received:** 01.07.2022 **Accepted:** 31.07.2022

For citation: Cherepanova N. A., Podlipaeva A. A., Andreeva E. S., Umyarova E. N., Mullova I. S., Pavlova T. V., Duplyakov D. V. Thrombolysis versus unfractionated heparin for the initial treatment of hemodynamically stable patients with pulmonary embolism — a systematic review and meta-analysis. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(3S):5120. doi:10.15829/1560-4071-2022-5120. EDN UYVPLK

Ключевые моменты

- Проведение тромболитической терапии у пациентов с ТЭЛА и стабильной гемодинамикой, в сравнении с нефракционированным гепарином, имеет тенденцию к снижению частоты госпитальной смерти: 2,39% vs 3,68% (ОШ: 0,73; 95% ДИ: 0,34-1,57) и снижению комбинированной конечной точки — смерть и/или рецидив ТЭЛА: 3,14% vs 5,15% (ОШ: 0,61; ДИ: 0,37-1,01).
- При этом отмечалось статистически значимое увеличение количества больших кровотечений: 8,81% vs 2,70% (ОШ: 3,35; 95% ДИ: 2,06-5,45).

Key messages

- Thrombolytic therapy in patients with pulmonary embolism and stable hemodynamics, compared with unfractionated heparin, tends to reduce inhospital mortality rate (2,39% vs 3,68% (OR: 0,73; 95% CI: 0,34-1,57)) and composite endpoint — death and/or recurrent PE: 3,14% vs 5,15% (OR: 0,61; CI: 0,37-1,01).
- There was a significant increase in major bleeding as follows: 8,81% vs 2,70% (OR: 3,35; 95% CI: 2,06-5,45).

В настоящее время проведение тромболитической терапии (ТЛТ) при тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) рекомендуется только пациентам с ТЭЛА высокого риска (уровень доказанности IA), т.к. госпитальная летальность у этой категории пациентов может превышать 40% [1]. Целесообразность ТЛТ у пациентов с ТЭЛА, имеющих стабильную гемодинамику при поступлении в стационар, обсуждается в течение последних трех десятилетий. Пациенты данной группы имеют существенно меньший риск смерти в стационаре [2]. При этом основное противоречие возникает из-за различных соотношений риска и пользы проведения тромболизиса в сравнении с монотерапией антикоагулянтами в рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) [1].

Цель проведения метаанализа — оценка преимуществ в снижении смертности, рецидивов ТЭЛА и риска кровотечений, связанных с проведением ТЛТ, по сравнению с монотерапией антикоагулянтами у гемодинамически стабильных пациентов с ТЭЛА.

Материал и методы

Поиск публикаций и отбор исследований. На первом этапе работы был выполнен поиск релевантных источников в нескольких электронных базах данных, включая PubMed, Embase, Cochrane Library за период с 01.01.1970 по 31.12.2021 (последнее обращение). Поисковыми терминами служили — thrombolysis, thrombolytic therapy, pulmonary embolism, reperfusion, PE intermediate risk, hemodynamically stable PE, submassive PE. Язык публикаций — английский. Алгоритм поиска информации был разработан в соответствии с требованиями и положениями отчетности для систематических обзоров и метаанализов (PRISMA) [3]. Тезисы докладов, протоколы заседаний, монографии, клинические случаи и серии случаев в анализ не включались. Процесс отбора исследований представлен на рисунке 1.

Критерии включения/исключения. В анализ включались РКИ, если они отвечали следующим критериям: а) ТЭЛА со стабильной гемодинамикой/промежуточным риском при поступлении; б) проведение системного тромболизиса; в) использование нефракционированного гепарина (НФГ) в качестве антикоагулянта сравнения; г) возраст 18 лет и старше.

При первичном отборе с использованием вышеописанных поисковых запросов было получено 2489 публикаций с помощью PubMed, 366 публикаций — Cochrane Library, 195 публикаций из Embase.

Из анализа исключались исследования, в которых участвовали пациенты с ТЭЛА высокого риска/ге-

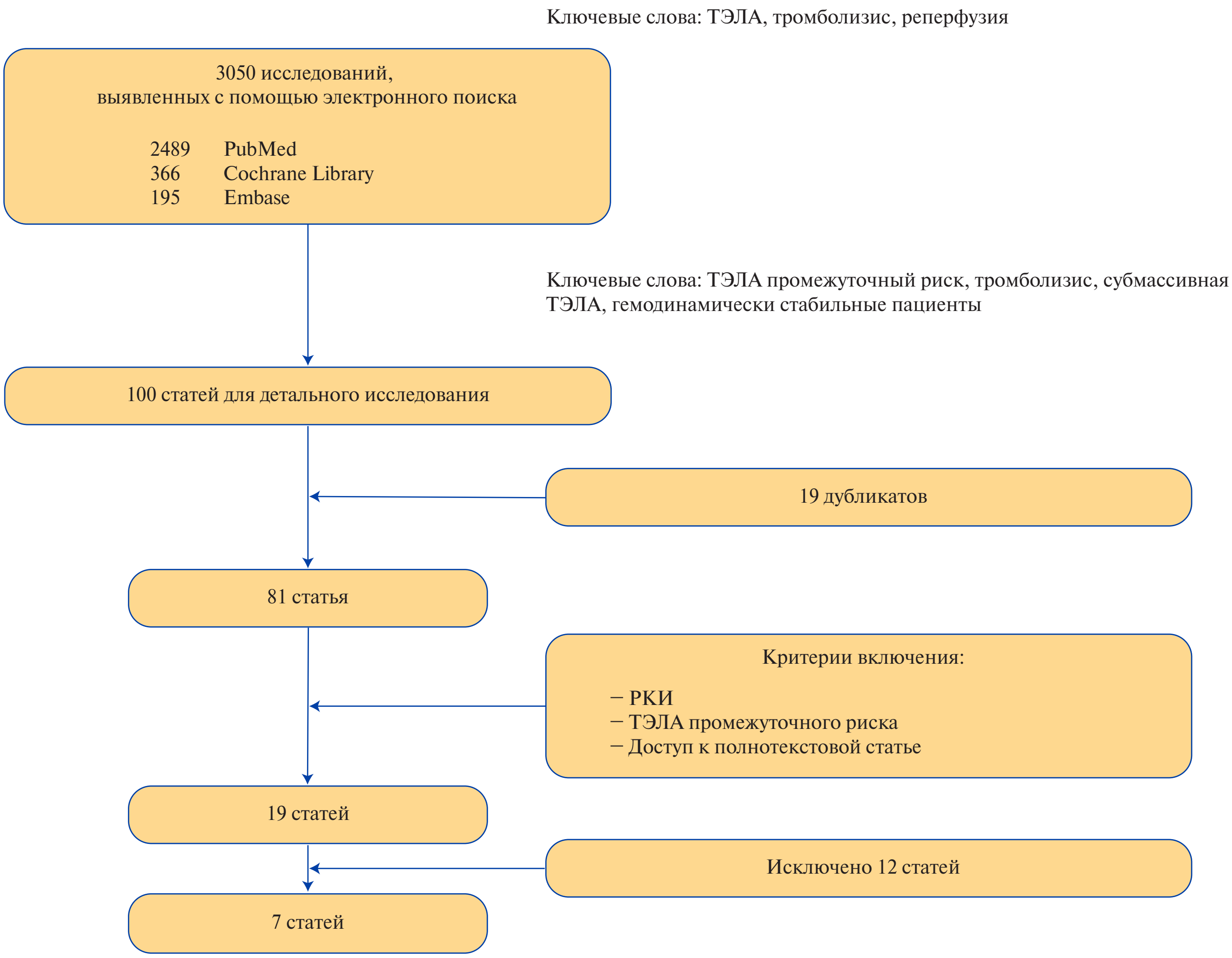

Рис. 1. Процесс отбора исследований, включенных в метаанализ.
Сокращения: РКИ — рандомизированное контролируемое исследование, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии.

модинамически нестабильные, или использовались катетерные методики введения тромболитических препаратов, или сравнивались два различных тромболитических агента, или оценивались разные дозы одного и того же препарата, или использовались низкомолекулярные гепарины.

Из найденных 3050 публикаций для детального исследования было отобрано 100 статей. Следует подчеркнуть, что количество включенных в исследования пациентов не являлось определяющим фактором отбора. Также необходим был доступ к полнотекстовой версии статьи.

После анализа заголовков и их аннотаций было определено, что поставленной цели отвечала 81 статья, затем были исключены 19 повторяющихся публикаций. После оценки полнотекстовых копий для анализа осталось 19 публикаций, посвященных РКИ с использованием системной ТЛТ при ТЭЛА. В дальнейшем из их числа было исключено 8 публикаций, включающих пациентов с ТЭЛА высокого риска [4-11], два исследования с использованием 50% дозы ТЛТ [12, 13], одно, где в качестве антикоагулянта использовались низкомолекулярные гепарины [14], одно, где сравнивались разные способы введения тромболитического препарата [15]. В итоге для анализа по установленным первоначально критериям осталось 7 публикаций.

Сбор и анализ данных. В работе использовался адаптированный и валидизированный вопросник для оценки риска систематических ошибок в РКИ [16]. Риск систематических ошибок оценивался как низкий (1 балл), высокий (2 балла) и неопределенный (0 баллов). Мы оценивали эффективность и безопасность вмешательства (ТЛТ по сравнению терапией НФГ), используя отношение шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ). Расчеты были основаны на модели случайных эффектов при I^2 >40%, P<0,10 и на модели фиксированных эффектов при $I^2 \leqslant 40\%$, $P \geqslant 0,10$. Основными исходами, представляющими интерес, были смерть в течение госпита-

Таблица 1

Характеристика исследований, включенных в систематический обзор

Порядковый номер исследования	Первый автор, год публикации	(n) пациентов (исследуемая/контроль)	N центров	Дизайн исследования	Препараты сравнения	Конечные точки
1	S. Dalla-Volta [25], 1992	36	8	Рандомизированное, многоцентровое, открытое, параллельное	рТАП+НФГ vs НФГ	1) эффективность: среднее лёгочное давление и степень обструкции; 2) эффективность: смерть; 3) безопасность: умеренные и большие кровотечения.
2	S. Z. Goldhaber [22], 1993	101	нд	Рандомизированное, многоцентровое	рТАП+НФГ vs плацебо+НФГ	1) эффективность: оценка движения стенки ПЖ, конечно-дистолический размер ПЖ по данным ЭхоКГ через 3 и 24 ч, ангиография через 24 ч; 2) неблагоприятный исход: рецидив ТЭЛА, смерть, массивные кровотечения.
3	S. Konstantinides [26], 2002	246	49	Рандомизированное, многоцентровое, проспективное, двойное слепое плацебо-контролируемое	rt-PA+НФГ vs плацебо+НФГ	1) смерть в больнице или клиническое ухудшение; 2) рецидивирующая ТЭЛА, обширное кровотечение и ишемический инсульт.
4	C. Becattini [23], 2010	58	15	Рандомизированное, многоцентровое, двойное слепое плацебо-контролируемое	Тенектеплаза+НФГ vs плацебо+НФГ	1) эффективность: уменьшение дисфункции ПЖ (по данным ЭхоКГ через 24 ч); 2) эффективность: уменьшение дисфункции ПЖ через 7 дней после рандомизации или при выписке из больницы (в зависимости от того, что наступит раньше); клиническое ухудшение, требующее эскалации лечения в течение 7 дней или до выписки; рецидив ТЭЛА или смерть через 30 дней после рандомизации; 3) безопасность: массивные кровотечения.
5	S. Fasullo [24], 2011	72	3	Рандомизированное, многоцентровое, двойное случайное слепое контролируемое	рТАП+НФГ vs плацебо+НФГ	1) эффективность: уменьшение дисфункции ПЖ (по данным ЭхоКГ при поступлении, перед выпиской и на 180 день); 2) рецидив ТЭЛА, смерть или клиническое ухудшение во время госпитализации и через 180 дней; 3) безопасность: большие кровотечения и побочные эффекты.
6	G. Meyer [21], 2014	1005	76	Рандомизированное, многоценторовое	Тенектеплаза и НФГ vs НФГ	1) совокупность смерти от любой причины или гемодинамический коллапс в течение 7 дней после рандомизации.
7	J. A. Kline [27], 2014	83	8	Рандомизированное, многоцентровое, двойное слепое плацебо-контролируемое	Тенектеплаза+НФГ vs плацебо+НФГ	1) смерть, циркуляторный шок, сильное кровотечение в течение 5 дней, рецидив ТЭЛА, интубация, дисфункция ПЖ с одышкой в покое или непереносимостью физической нагрузки.

Сокращения: нд — нет данных, НФГ — нефракционированный гепарин, ПЖ — правых желудочек, рТАП — рекомбинантный тканевой активатор плазминогена, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, ЭхоКГ — эхокардиография.

лизации, крупные кровотечения, комбинированная конечная точка (смерть в течение госпитализации от всех причин и/или рецидив ТЭЛА). Анализ был выполнен с использованием Review Manager (RevMan) версии 5.4.

Результаты

Основные характеристики РКИ, отвечающие критериям включения, представлены в таблице 1, риск предвзятости исследований, включенных в метаанализ, приведен в таблице 2.

Таблица 2

Домены возникновения систематических ошибок

Порядковый номер исследования	Исследования	1 домен: метод рандомизации	2 домен: сокрытие рандомизационной последовательности	3 домен: "ослепление" пациентов и медперсонала в процессе лечения	4 домен: "ослепление" врачей при оценке эффекта вмешательства	5 домен: выбывание пациентов из исследования	6 домен: представление результатов в публикации	7 домен: другие риски систематической ошибки
1	Becattini, 2009	1	1	1	1	1	0	1, небольшой размер выборки может быть источником других ошибок
2	Dalla-Volta, 1992	1	1	1	1	1	1	1, небольшой размер выборки может быть источником других ошибок
3	Fasullo, 2011	0	1	0	0	0	0	1, небольшой размер выборки может быть источником других ошибок
4	Goldhaber, 1993	0	0	2	2	0	1	1, небольшой размер выборки может быть источником других ошибок
5	Kline, 2014	0	1	0	0	1	0	2, 1, финансирование исследования за счет гранта от Genentech, Inc.
6	Konstantinides, 2002	0	1	0	0	1	1	1, небольшой размер выборки может быть источником других ошибок
7	Meyer, 2014	0	0	0	0	0	0	2, хотя авторы исследования заявляют: "Ни один из спонсоров исследования не принимал никакого участия в разработке или проведении исследования, анализе данных или подготовке рукописи", некоторые авторы исследования были наняты или получили средства или личные гонорары от связанных компаний

Study or Subgroup	Тромболизис Events	Тромболизис Total	Гепарин Events	Гепарин Total	Weight	Odds Ratio M-H, Random, 95% CI
Becattini C., 2009	0	28	1	30	3.4%	0.35 [0.01, 8.83]
Dalla-Volta S., 1992	2	20	1	16	5.8%	1.67 [0.14, 20.23]
Fasullo M.D., 2011	0	37	6	35	4.2%	0.06 [0.00, 1.12]
Goldhaber S.Z., 1993	0	46	2	55	3.8%	0.23 [0.01, 4.92]
Kline J. A., 2014	1	40	1	43	4.6%	1.08 [0.07, 17.81]
Konstantinides, 2002	4	118	3	138	15.6%	1.58 [0.35, 7.20]
Meyer G., 2014	12	506	16	499	62.5%	0.73 [0.34, 1.57]
Total (95% CI)		**795**		**816**	**100.0%**	**0.74 [0.41, 1.35]**
Total events	19		30			

Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 5.22, df = 6 (P = 0.52); I² = 0%

Test for overall effect: Z = 0.98 (P = 0.33)

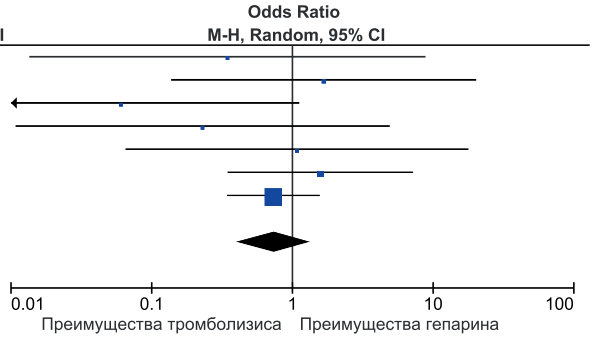

Рис. 2. Госпитальная летальность.

Последнее РКИ, выполненное у данной группы пациентов, датируется 2014г, а проведенные позже РКИ либо включали половинную дозу тромболитического препарата [13], либо низкомолекулярные гепарины в качестве антикоагулянта сравнения [14], либо анализировали катетерное введение тромболитических препаратов непосредственно в легочную артерию [17-20].

Общее количество пациентов, включенных в наш метаанализ, составило 1611 человек. Количество центров в РКИ варьировало от 3 до 76. В качестве тромболитического препарата в 4 исследованиях использовался рекомбинантный тканевой активатор плазминогена (рТАП), в 3 — тенектеплаза. Все РКИ, кроме исследования Meyer G, et al. [21], включали небольшое количество пациентов, поэтому смертность входила в состав комбинированной конечной точки.

В результате выполненного метаанализа оказалось, что проведение ТЛТ у пациентов с ТЭЛА и стабильной гемодинамикой имело тенденцию к снижению частоты госпитальной смерти (рис. 2): 2,39% vs 3,68% (ОШ: 0,73; 95% ДИ: 0,34-1,57) и снижению комбинированной конечной точки — смерть и/или рецидив ТЭЛА (рис. 3): 3,14% vs 5,15% (ОШ: 0,61; ДИ: 0,37-1,01). При этом отмечалось статистически значимое увеличение количества больших кровотечений (рис. 4): 8,81% vs 2,70% (ОШ: 3,35; 95% ДИ: 2,06-5,45).

Ранее было показано, что введение тромболитического препарата позволяет снизить уровень давления в легочной артерии по данным эхокардиографии [22-24] и ангиопульмонографии [25], уменьшить дефекты перфузии по данным сцинтиграфии легких [22] и ангиопульмонографии [25], потребность в эскалации терапии [21, 26] в большей степени, чем

Study or Subgroup	Тромболизис Events	Тромболизис Total	Гепарин Events	Гепарин Total	Weight	Odds Ratio M-H, Fixed, 95% CI
Becattini C., 2009	1	28	2	30	4.5%	0.52 [0.04, 6.06]
Dalla-Volta S., 1992	2	20	1	16	2.4%	1.67 [0.14, 20.23]
Fasullo M.D., 2011	0	37	5	35	13.6%	0.07 [0.00, 1.39]
Goldhaber S.Z., 1993	0	46	5	55	12.1%	0.10 [0.01, 1.83]
Kline J. A., 2014	1	40	1	43	2.3%	1.08 [0.07, 17.81]
Konstantinides, 2002	8	118	7	138	14.7%	1.36 [0.48, 3.87]
Meyer G., 2014	13	506	21	499	50.3%	0.60 [0.30, 1.21]
Total (95% CI)		**795**		**816**	**100.0%**	**0.61 [0.37, 1.01]**
Total events	25		42			

Heterogeneity: Chi² = 6.53, df = 6 (P = 0.37); I² = 8%
Test for overall effect: Z = 1.93 (P = 0.05)

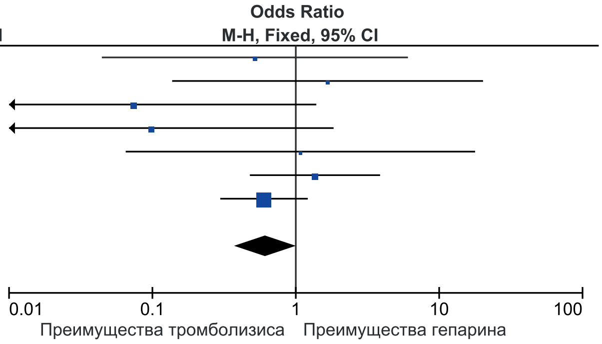

Рис. 3. Госпитальная летальность и/или рецидив ТЭЛА.

Study or Subgroup	Тромболизис Events	Тромболизис Total	Гепарин Events	Гепарин Total	Weight	Odds Ratio M-H, Fixed, 95% CI
Becattini C., 2009	2	28	1	30	4.4%	2.23 [0.19, 26.06]
Dalla-Volta S., 1992	3	20	2	16	9.3%	1.24 [0.18, 8.46]
Fasullo M.D., 2011	2	37	1	35	4.8%	1.94 [0.17, 22.43]
Goldhaber S.Z., 1993	3	46	1	55	4.2%	3.77 [0.38, 37.52]
Kline J. A., 2014	1	40	0	43	2.3%	3.30 [0.13, 83.47]
Konstantinides, 2002	1	118	5	138	22.5%	0.23 [0.03, 1.97]
Meyer G., 2014	58	506	12	499	52.6%	5.25 [2.79, 9.91]
Total (95% CI)		**795**		**816**	**100.0%**	**3.35 [2.06, 5.45]**
Total events	70		22			

Heterogeneity: Chi² = 9.22, df = 6 (P = 0.16); I² = 35%
Test for overall effect: Z = 4.88 (P < 0.00001)

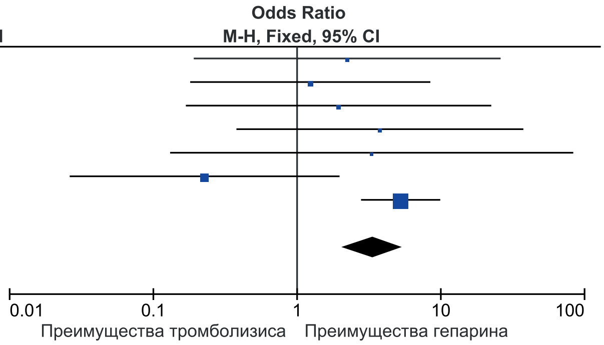

Рис. 4. Большие кровотечения.

монотерапия НФГ. Однако неоднородность исследований и небольшое число участников требуют осторожности при интерпретации результатов подобных публикаций.

Так, в исследовании Dalla-Volta C, et al. [25] степень легочной обструкции по шкале Миллера по данным ангиографии легочной артерии значительно снизилась у пациентов, получавших рТАП с 28,3±2,9 мм рт.ст. до 24,8±5,2 мм рт.ст. (p<0,01), тогда как в группе НФГ достоверной динамики выявлено не было. Среднее легочное давление снизилось с 30,2±7,8 мм рт.ст. до 21,4±6,7 мм рт.ст. в группе рТАП и даже увеличилось в группе НФГ: с 22,3±10,5 до 24,8±11,2 мм рт.ст. (p<0,01).

В исследовании Goldhaber SZ, et al. [22] в группе ТЛТ отмечалось улучшение экскурсии стенки правого желудочка (ПЖ) через 24 ч по сравнению с исходным уровнем у 39% пациентов (16 пациентов), ухудшение — у 2% (1 пациент). Аналогичные показатели в группе НФГ составили — 17% (8 человек) и 17% (8 человек), соответственно (p=0,005). У пациентов, получивших рТАП, зафиксировано значительное улучшение легочной перфузии. Объем неперфузируемых участков легких снизился на 14,6% (с 42,9% до 28,3%) по сравнении со снижением на 1,5% с группе пациентов, получавших НФГ (с 36,0% до 34,5%, p<0,0001).

Частота первичной конечной точки (госпитальная смерть или эскалация лечения) в исследовании Konstantinides S, et al. [26] была значительно выше в группе НФГ плюс плацебо, чем в группе НФГ плюс альтеплаза (24,6% (34 пациента) vs 11,0% пациентов (13 пациентов), p=0,006). Под эскалацией лечения подразумевали необходимость инфузии инотропных препаратов из-за стойкой артериальной гипотензии или шока; повторный или "спасительный" тромболизис; эндотрахеальная интубация; сердечно-легочная реанимация; и экстренная хирургическая эмболэктомия или катетерная тромбэктомия. Вероятность 30-дневной выживаемости (согласно анализу Каплан-Мейера) была выше в группе НФГ+альтеплаза (p=0,005). Это различие было связано с более высокой частотой эскалации лечения в группе НФГ+плацебо (24,6% vs 10,2%, p=0,004), поскольку госпитальная смертность была низкой в обеих группах (3,4% в группе ТЛТ и 2,2% в группе НФГ+плацебо, p=0,71).

В исследовании, выполненном Becattini C, et al. [23], было показано, что уменьшение соотношения конечно-диастолического размера ПЖ к левому желудочку через 24 ч в группе ТЛТ составило 0,31±0,08, а в группе плацебо 0,10±0,07 (p=0,04).

Применение ТЛТ в исследовании Fasullo MD, et al. [24] сопровождалось ранним уменьшением размера ПЖ (через 48 ч в группе НФГ с 48±2,3 мм до

39±1,2 мм, в группе ТЛТ — с 49±2,4 мм до 35±1,2 мм, p=0,0001; через 3 мес. в группе НФГ — 27±1,3 мм, в группе ТЛТ — 23±0,6 мм, p=0,001) и более благоприятной тенденцей в клинических исходах. Также в группе ТЛТ наблюдалось более выраженное снижение систолического давления в легочной артерии (с 57±18 мм до 38±7 мм через 48 ч и 12±3 мм через 6 мес., p<0,001), чем в группе НФГ (с 58±19 мм до 47±11 мм через 48 ч и 18±2 через 6 мес.).

Нарушения гемодинамики или острая сердечная недостаточность развилась у 1,6% пациентов при применении ТЛТ и у 5% в группе НФГ (p=0,002) по данным, полученным Meyer G, et al. [21].

В исследовании Kline JA, et al. [27] в течение 90 дней наблюдения у 37% пациентов, получавших плацебо+НФГ, и у 15% пациентов с проведенным ТЛТ+НФГ наблюдался как минимум один неблагоприятный исход: смерть, интубация, смертельное внутричерепное кровоизлияние (p=0,017).

Обсуждение

В результате проведенного метаанализа оказалось, что выполнение ТЛТ у пациентов с ТЭЛА со стабильной гемодинамикой недостоверно снижает смертность и/или частоту рецидивов ТЭЛА, но статистически значимо увеличивает частоту развития кровотечений. Следует отдельно отметить, что эти данные были получены на исследованиях, включавших небольшое количество пациентов, и авторам требовалось прибегать к созданию комбинированных конечных точек, чтобы оценить пользу/риск вмешательств в обеих группах [22-27].

Фактически единственным РКИ, включившем >1 тыс. пациентов промежуточного-высокого риска ТЭЛА, было Pulmonary Embolism Thrombolysis (PEITHO) [21]. В исследовании PEITHO преимущества ТЛТ препаратом тенектеплаза (ОШ 0,44; 95% ДИ 0,23-0,87) были нивелированы значительным ростом числа крупных кровотечений (6,3% в группе ТЛТ vs 1,5% в группе без ТЛТ). Это исследование явилось знаковым, после которого в рекомендациях Европейского общества кардиологов 2019г [1] место реперфузионной терапии при ТЭЛА промежуточного риска было определено только как "спасительной" процедуры для пациентов с ухудшением гемодинамики на фоне антикоагулянтной терапии. Проведенные РКИ [22-25] подтвердили важную роль ТЛТ в способности уменьшать дисфункцию ПЖ при ТЭЛА промежуточного риска.

Очевидно, что ТЛТ — это не метод лечения всех пациентов с ТЭЛА промежуточного риска. И необходимо сосредоточиться на поиске предикторов ухудшения гемодинамики, не дожидаясь развития у пациента обструктивного шока, используя способность ТЛТ быстро уменьшать нагрузку на ПЖ. Так, в рекомендациях Американского колледжа торакальных врачей 2021г [28] изложена позиция о начале применения системной ТЛТ у пациентов с ТЭЛА с приемлемым риском кровотечения, состояние которых ухудшается после начала антикоагулянтной терапии, не дожидаясь развития шока или гипотензии (слабая рекомендация, доказательства с низкой степенью достоверности). Предлагается таким пациентам проводить антикоагулянтную терапию и контролировать признаки клинического ухудшения (снижение систолического артериального давления, увеличение частоты сердечных сокращений, ухудшение газообмена, признаки недостаточной перфузии, ухудшение функции ПЖ или повышение сердечных биомаркеров).

Аналогичные выводы были получены в ранее выполненных метаанализах [29-34]. Так, в 2009г Tardy B, et al. в метаанализе, включившем 5 РКИ [29], сравнили применение рТАП vs монотерапии НФГ у 464 гемодинамически стабильных пациентов с острой ТЭЛА. Объединенная оценка всех событий выявила статистически незначимое снижение смертности, связанной с ТЭЛА или рецидивом ТЭЛА при рТАП, по сравнению с НФГ (3,5% vs 4,6%, p=0,73). Также в группе рТАП в сравнении с НФГ не наблюдалось значительного увеличения крупных кровотечений (4,9% vs 4,6%, отношение рисков (ОР): 0,94; 95% ДИ: 0,39-2,27). Аналогичные результаты были получены, когда рассматривались только исследования, включавшие пациентов с эхокардиографическими признаками дисфункции ПЖ. Не отмечалось снижения ни смертности вследствие ТЭЛА, ни частоты рецидивов ТЭЛА на фоне введения рТАП по сравнению с НФГ у пациентов со стабильной гемодинамикой.

В 2014г было выполнено сразу 4 метаанализа по оценке эффективности ТЛТ в терапии гемодинамически стабильных пациентов с ТЭЛА [30-33].

Chen H, et al. [30] включили в метаанализ 15 РКИ (всего 1247 пациентов), где НФГ сравнивался с различными тромболитическими препаратами (урокиназа/альтеплаза/тенектеплаза). Проведение ТЛТ было связано со значительным снижением частоты рецидивов ТЭЛА или смерти (1,94% vs 5,87%, ОШ: 0,37; 95% ДИ: 0,21-0,66; без статистически значимой гетерогенности между исследованиями, P=0,49), при недостоверном увеличении количества больших кровотечений (3,57% vs 2,67%, ОШ: 1,34; 95% ДИ: 0,70-2,58), но значительным небольших кровотечений (12,78% vs 3,65%, ОШ: 4,12; 95% ДИ: 2,37-7,17). Однако, в отличие от нашего исследования, в данный метаанализ были также включены исследования с ТЭЛА высокого риска и 50% дозой тромболитического препарата.

Liu Y, et al. [31] в метаанализе на основе 7 РКИ сравнивали рТАП с монотерапией НФГ (n=594 пациента). Применение рТАП ассоциировалось с незначительным снижением смертности (2,75% vs 3,96%, p=0,520); рецидивов ТЭЛА (2,13% vs 3,34%, ОР: 0,70; 95% ДИ: 0,28-1,73); незначительным (недостоверным) увеличением больших кровотечений (5,15% vs

4,29%, ОР: 1,06; 95% ДИ: 0,520-2,150). Аналогичные результаты были получены при анализе подгруппы пациентов с эхокардиографическими признаками дисфункции ПЖ. Напротив, использование рТАП по сравнению с НФГ было связано со значительным снижением в необходимости эскалации терапии в исследованиях, в которые также включались пациенты с дисфункцией ПЖ (6,56% vs 19,7%; ОР: 0,34; 95% ДИ: 0,20-0,65). В метаанализе был сделан вывод о том, что нет данных, свидетельствующих о преимуществе применения рТАП по сравнению с НФГ для стартового лечения абсолютно всех гемодинамически стабильных пациентов, перенесших острую ТЭЛА, но рТАП может быть полезен в лечении пациентов с дисфункцией ПЖ.

В метаанализе Marti K, et al. [32] (2057 пациентов, 15 РКИ) был сделан вывод, что по сравнению с НФГ проведение ТЛТ было связано с достоверным снижением общей смертности (ОШ: 0,59; 95% ДИ: 0,36-0,96). Однако это снижение оказалось статистически незначимым после исключения из пула исследований пациентов с ТЭЛА высокого риска (ОШ: 0,64; 95% ДИ: 0,35-1,17). Тромболизис был связан со значительным снижением комбинированной конечной точки смерти и/или эскалации терапии (ОШ: 0,34, 95% ДИ: 0,22-0,53), смертностью, связанной с ТЭЛА (ОШ: 0,29; 95% ДИ: 0,14-0,60) и рецидивом ТЭЛА (ОШ: 0,50; 95% ДИ: 0,27-0,94). Большое кровотечение (ОШ: 2,91; 95% ДИ: 1,95-4,36) и летальное или внутричерепное кровотечение (ОШ: 3,18; 95% ДИ: 1,25-8,11) были значительно более частыми среди пациентов, получавших ТЛТ.

В метаанализе Nakamura S, et al. [33] было включено 1510 пациентов. Не было выявлено существенных различий в комбинированной конечной точке смерти от всех причин и/или рецидива ТЭЛА между группой ТЛТ и группой, получавшей только НФГ (3,1% vs 5,4%; ОР: 0,64; ДИ: 0,32-1,28). ТЛТ значительно снизила частоту комбинированной конечной точки смерти от всех причин или клинического ухудшения (3,9% vs 9,4%; ОР: 0,44; ДИ: 0,29-0,67). Не было статистически значимых различий в возникновении больших кровотечений при сравнении ТЛТ с монотерапией НФГ (6,6% vs 1,9%; ОР: 0,44; 95% ДИ: 0,58-7,35). Этот метаанализ также показал, что реперфузионная терапия существенно не снижает риск смертности или рецидива ТЭЛА у пациентов с острой субмассивной ТЭЛА, но ТЛТ предотвращает клиническое ухудшение, требующее эскалации лечения у пациентов с острой субмассивной ТЭЛА. Оценка риска кровотечения может быть наиболее успешным подходом для улучшения клинических результатов и пользы для конкретного пациента от применения ТЛТ.

Последний, наиболее крупный метаанализ Zuo Z, et al. [34], опубликованный в 2021г, включает 21 исследование, совокупно 2401 пациент, в т.ч. лица с массивной ТЭЛА и хирургическими вмешательствами. Авторами были сделаны выводы, что ТЛТ может снизить риск смерти после острой ТЭЛА по сравнению с НФГ (ОШ: 0,58; 95% ДИ: 0,38-0,88), однако эффективность её была в основном обусловлена исследованиями, проведенными у пациентов ТЭЛА высокого риска. Показано, что ТЛТ может быть полезна для уменьшения рецидива легочной эмболии (ОШ: 0,54; 95% ДИ: 0,32-0,91), но может вызвать большие (ОШ: 2,84; 95% ДИ: 1,92-4,20) и малые геморрагические события (ОШ: 2,97; 95% ДИ: 1,66-5,30), включая геморрагический инсульт (ОШ: 7,59; 95% ДИ: 1,38-41,72). Авторы делают в статье акцент на том, что эти доказательства характеризуются низкой степенью достоверности из-за высокого риска предвзятости РКИ, включенных в анализ.

Таким образом, в настоящее время доказаны преимущества ТЛТ в снижении госпитальной летальности и рецидивов ТЭЛА в сравнении с риском кровотечений у пациентов с ТЭЛА высокого риска, и эту закономерность четко видно даже на исследованиях с небольшим количеством пациентов [4-11]. У пациентов с ТЭЛА со стабильной гемодинамикой не все так однозначно. На наш взгляд, применение ТЛТ оправдано у узкого круга пациентов с невысоким риском кровотечений и критериями начинающего ухудшения гемодинамики с целью своевременной разгрузки малого круга кровообращения, не дожидаясь развития обструктивного шока. Целесообразно проведение спланированного РКИ с четким дизайном и узкими критериями включения у пациентов с ТЭЛА промежуточно-высокого риска для подтверждения этой гипотезы.

Ограничения исследования. В данный метаанализ не были включены исследования, где в качестве антикоагулянтной терапии использовались низкомолекулярные гепарины или прямые оральные антикоагулянты.

Заключение

Выполненный нами метаанализ показал, что проведение ТЛТ у пациентов с ТЭЛА и стабильной гемодинамикой имеет тенденцию к снижению смертности и/или частоты рецидивов ТЭЛА, но увеличивает частоту больших кровотечений. Системное введение тромболитических препаратов приводит к более быстрому лизису тромба, чем монотерапия НФГ, тем самым снижая давление в легочной артерии, улучшая функцию ПЖ и легочную гемодинамику. В дальнейших исследованиях необходимо определить фенотипы пациентов с ТЭЛА со стабильной гемодинамикой, которые выиграют от проведения ТЛТ.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). Eur Heart J. 2020;41(4):543-603. doi:10.1093/eurheartj/ehz405.
2. Smith SB, Geske JB, Kathuria P, et al. Analysis of national trends in admissions for pulmonary embolism. Chest. 2016;150:35-45. doi:10.1016/j.chest.2016.02.638.
3. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. J Clin Epidemiol. 2009;62:1006-12. doi:10.1371/journal.pmed.1000097.
4. Urokinase pulmonary embolism trial. Phase 1 results: a cooperative study. JAMA. 1970;214:2163-72.
5. Tibbutt DA, Sharp AA, Holt JM, et al. Letter: Streptokinase and heparin in treatment of pulmonary embolism. Med J. 1974;2(5919):610. doi:10.1136/bmj.2.5919.610-b.
6. Ly B, Arnesen H, Eie H, Hol R. A controlled clinical trial of streptokinase and heparin in the treatment of major pulmonary embolism. Acta Med Scand. 1978;203(6):465-70. doi:10.1111/j.0954-6820.1978.tb14909.x.
7. Dotter CT, Seaman AJ, Rosch J, Porter JM. Streptokinase and heparin in the treatment of major pulmonary embolism: a randomised comparison. Vascu Surg. 1979;13:42-52. doi:10.1177/153857447901300107.
8. Marini C, Di Ricco G, Rossi G, et al. Fibrinolytic effects of urokinase and heparin in acute pulmonary embolism: a randomized clinical trial. Respiration. 1988;54:162-73. doi:10.1159/000195517.
9. Levine M, Hirsh J, Weitz J, et al. A randomized trial of a single bolus dosage regimen of recombinant tissue plasminogen activator in patients with acute pulmonary embolism. Chest. 1990;98:1473-9. doi:10.1378/chest.98.6.1473.
10. Tissue plasminogen activator for the treatment of acute pulmonary embolism. A collaborative study by the PIOPED Investigators. No authors listed. Chest. 1990;97(3):528-33. doi:10.1378/chest.97.3.528.
11. Jerjes-Sanchez C, Ramirez-Rivera A, Lourdes Garcia M, et al. Streptokinase and heparin versus heparin alone in massive pulmonary embolism: a randomized controlled trial. J Thromb Thrombolysis. 1995;2(3):227-9. doi:10.1007/BF01062714.
12. Sharifi M, Bay C, Skrocki L, et al. Moderate pulmonary embolism treated with thrombolysis (from the 'MOPETT' Trial). Am J Cardiol. 2013;111(2):273-7. doi:10.1016/j.amjcard.2012.09.027.
13. Zhang LY, Gao BA, Jin Z, et al. Clinical efficacy of low dose recombinant tissue-type plasminogen activator for the treatment of acute intermediate-risk pulmonary embolism. Saudi Med J. 2018;39(11):1090-5. doi:10.15537/smj.2018.11.22717.
14. Taherkhani M, Taherkhani A, Reza Hashemi S, et al. Thrombolytic-plus-Anticoagulant Therapy versus Anticoagulant-Alone Therapy in Submassive Pulmonary Thromboembolism (TVASPE Study): A Randomized Clinical Trial. J Tehran Heart Cent. 2014;9(3):104-8.
15. Goldhaber SZ, G Agnelli G, Levine MN. Reduced dose bolus alteplase vs conventional alteplase infusion for pulmonary embolism thrombolysis. An international multicenter randomized trial. The Bolus Alteplase Pulmonary Embolism Group. Chest. 1994;106(3):718-24. doi:10.1378/chest.106.3.718.
16. Rebrova OY, Fedyaeva VK, Khachatryan GR. Adaptation and Validation of the Cochrane Questionnarie to Assess Risks of Bias in Randomized Controlled Trials. Medical technologies. Assessment and choice. 2015;1:9-17. (In Russ.) Реброва О.Ю., Федяева В.К., Хачатрян Г.Р. Адаптация и валидизация вопросника для оценки риска систематических ошибок в рандомизированных контролируемых испытаниях. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2015;1:9-17.
17. Tu T, Toma C, Tapson VF, et al. FLARE Investigators. A Prospective, Single-Arm, Multicenter Trial of Catheter-Directed Mechanical Thrombectomy for Intermediate-Risk Acute Pulmonary Embolism: The FLARE Study. JACC Cardiovasc Interv. 2019;12(9):859-69. doi:10.1016/j.jcin.2018.12.022.
18. Kucher N, Boekstegers P, Müller OJ, et al. Randomized, controlled trial of ultrasound-assisted catheter-directed thrombolysis for acute intermediate-risk pulmonary embolism. Circulation. 2014;129(4):479-86. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005544.
19. Tapson VF, Sterling K, Jones N, et al. A Randomized Trial of the Optimum Duration of Acoustic Pulse Thrombolysis Procedure in Acute Intermediate-Risk Pulmonary Embolism: The OPTALYSE PE Trial. JACC Cardiovasc Interv. 2018;11(14):1401-10. doi:10.1016/j.jcin.2018.04.008.
20. Avgerinos ED, Jaber W, Lacomis J, et al, SUNSET sPE Collaborators. Randomized Trial Comparing Standard Versus Ultrasound-Assisted Thrombolysis for Submassive Pulmonary Embolism: The SUNSET sPE Trial. JACC Cardiovasc Interv. 2021;14(12):1364-73. doi:10.1016/j.jcin.2021.04.049.
21. Meyer G, Vicaut E, Danays T, et al. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. N Engl J Med. 2014;370:1402-11. doi:10.1056/NEJMoa1302097.
22. Goldhaber SZ, Haire WD, Feldstein ML, et al. Alteplase versus heparin in acute pulmonary embolism: randomised trial assessing right-ventricular function and pulmonary perfusion. Lancet. 1993;341(8844):507-11. doi:10.1016/0140-6736(93)90274-k.
23. Becattini C, Agnelli G, Salvi A, et al. Bolus tenecteplase for right ventricle dysfunction in hemodynamically stable patients with pulmonary embolism. Thromb Res. 2010;125:e82-e86. doi:10.1016/j.thromres.2009.09.017.
24. Fasullo S, Scalzo S, Maringhini G, et al. Six-month echocardiographic study in patients with submassive pulmonary embolism and right ventricle dysfunction: comparison of thrombolysis with heparin. AmJMedSci. 2011;341:33-9. doi:10.1097/MAJ.0b013e3181f1fc3e.
25. Dalla-Volta S, Palla A, Santolicandro A, et al. PAIMS 2: alteplase combined with heparin versus heparin in the treatment of acute pulmonary embolism. Plasminogen activator Italian Multicenter Study 2. J Am Coll Cardiol. 1992;20(3):520-6. doi:10.1016/0735-1097(92)90002-5.
26. Konstantinides S, Geibel A, Heusel G, et al. Heparin plus alteplase compared with heparin alone in patients with submassive pulmonary embolism. N Engl J Med. 2002;347:1143-50. doi:10.1056/NEJMoa021274.
27. Kline JA, Nordenholz KE, Courtney DM, et al. Treatment of submassive pulmonary embolism with tenecteplase or placebo: Cardiopulmonary outcomes at 3 months: Multicenter double-blind, placebo-controlled randomized trial. J. Thromb. Haemost. 2014;12:459-68. doi:10.1111/jth.12521.
28. Stevens SM, Woller SC, Kreuziger LB, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: Second Update of the CHEST Guideline and Expert Panel Report. Chest. 2021;160(6):e545-e608. doi:10.1016/j.chest.2021.07.055.
29. Tardy B, Venet C, Zeni F, et al. Short term effect of recombinant tissue plasminogen activator in patients with hemodynamically stable acute pulmonary embolism: results of a meta-analysis involving 464 patients. Thromb Res. 2009;124(6):672-7. doi:10.1016/j.thromres.2009.05.009.
30. Chen H, Ren C, Chen H. Thrombolysis Versus Anticoagulation for the Initial Treatment of Moderate Pulmonary Embolism: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Respir Care. 2014;59(12):1880-7. doi:10.4187/respcare.03197.
31. Liu Y, Lu Y, Song J, et al. Recombinant tissue plasminogen activator for hemodynamically stable patients experiencing an acute pulmonary embolism: a meta-analysis. Thromb Res. 2014;134(1):50-6. doi:10.1016/j.thromres.2014.04.007.
32. Marti K, John G, Konstantinides S, et al. Systemic thrombolytic therapy for acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. Eur Heart J. 2015;36(10):605-14. doi:10.1093/eurheartj/ehu218.
33. Nakamura S, Takano H, Kubota Y, et al. Impact of the efficacy of thrombolytic therapy on the mortality of patients with acute submassive pulmonary embolism: a meta-analysis. J Thromb Haemost. 2014;12(7):1086-95. doi:10.1111/jth.12608.
34. Zuo Z, Yue J, Rong Dong B, et al. Thrombolytic therapy for pulmonary embolism. Cochrane Database Syst Rev. 2021;4(4):CD004437. doi:10.1002/14651858.CD004437.pub6.