

УДК: 616.131-005.7-085

Ефективність і безпечність системної тромболітичної терапії у хворих з гострою тромбоемболією легеневої артерії та ризиком ранньої смерті

О.А. Коваль¹, О.М. Клигуненко¹, О.Ю. Муризіна¹, О.М. Павленко²¹ ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», Дніпро² КЗ «Дніпропетровське клінічне об'єднання швидкої медичної допомоги» ДОР, Дніпро

КЛЮЧОВІ СЛОВА: гостра тромбоемболія легеневої артерії, стратифікація ризику, шок, артеріальна гіпотензія, системна тромболітична терапія

Тромбоемболія легеневої артерії (ТЕЛА) – оклюзія стовбура або основних гілок легеневої артерії часточками тромбу, сформованого у венах великого кола кровообігу або правих камерах серця [5]. Діапазон ознак ТЕЛА варіює від безсимптомних, випадково виявлених емболів або утворення геморагічних інфарктів легенів при емболії сегментарних гілок до масивної тромбоемболії, яка призводить до фатальних гемодинамічних порушень внаслідок гострої правощлуночкової недостатності [5, 14]. ТЕЛА посідає третє місце серед найчастіших причин смерті та друге – при раптовій смерті, внаслідок рефлекторної зупинки кровообігу, та є найчастішою причиною госпітальної летальності – близько 15 % у клінічній практиці. Але при своєчасному і правильному лікуванні близько половини цих хворих можна врятувати [5, 14].

Рекомендації з діагностики та лікування ТЕЛА, розроблені Європейським товариством кардіологів (ЄТК) у 2000 р., доповнені й структуровані у 2008 та оновлені у 2014 р., є дійсними також в Україні [3, 7, 8, 11, 15]. У 2006 р. їх положення було відображено в Українському національному консенсусі «Артеріальні, венозні тромбози та тромбоемболії. Профілактика та лікування». Зміна підходів щодо стратифікації окремих ступенів ризику виникнення венозного тромбозу

та емболії, необхідність обґрунтування диференційованих показань до застосування неспецифічних та специфічних (фармакологічних) способів профілактики, що адаптовані до умов України, представлені у новому консенсусі «Венозний тромбоемболізм: діагностика, лікування, профілактика» (2011) [1]. Екстрена медична допомога пацієнтам із ТЕЛА на догоспітальному етапі регламентована Уніфікованим клінічним протоколом, затвердженим Наказом МОЗ України від 15.01.2014 р. № 34. На теперішній час частота ТЕЛА не має стійкої тенденції до зниження [2, 4, 6, 9]. У рекомендаціях ЄТК 2014 р. висвітлено особливості ТЕЛА при емболізації субсегментарних артерій. Також поглиблено стратифікацію пацієнтів з проміжним ризиком ранньої смерті: виокремлено групу хворих з проміжним-високим ризиком, які за представленими оновленнями потребують системної тромболітичної терапії (ТЛТ), і групу з проміжним-низьким ризиком, у якій ТЛТ не проводиться, а за лікувальною стратегією застосовується антикоагулянтна терапія. Визначено стратифікатори, які дозволяють провести оцінку ризику ранньої смерті у хворих із гострою ТЕЛА за допомогою валідизованих індексів, переважно PESI (Pulmonary Embolism Severity Index) – оригінальною або спрощеною шкалою. Для визначення прогнозу в оновленому

Коваль Олена Акіндівна, д. мед. н., проф.
49044, м. Дніпро, вул. Вернадського, 9
Тел. +380 (56) 370-41-26. E-mail: koval_olena@ukr.net

Консенсусі (ЄТК, 2014) поряд із D-димером важлива роль надається дослідженню маркерів пошкодження міокарда – кардіоспецифічних тропонінів I або T. У разі їх підвищення на висоті виявів гострої ТЕЛА, незалежно від застосовуваних аналізів і порогових значень, ризик ранньої смертності становить 12–44 % як у нестабільних, так і гемодинамічно стабільних хворих. Водночас підвищення рівня тропонінів у групі пацієнтів з нормальним рівнем артеріального тиску має обмежене прогностичне значення. Цей клінічний і діагностичний алгоритм дозволяє розподілити проміжний-високий і проміжний-низький ризик, що визначає подальшу стратегію реперфузійної терапії, яка є необхідною у хворих із шоком та артеріальною гіпотензією (2000, 2008), та вперше (2014) рекомендована у пацієнтів з проміжним-високим ризиком з ранніми ознаками гемодинамічної декомпенсації [11].

У рекомендаціях ЄТК 2014 р. всебічно уточнено й розширено категорії хворих, яким показана реперфузійна терапія у гострий період ТЕЛА. Це може дозволити швидше відновлення легеневої перфузії через зменшення тиску й опору в легеневій артерії, ніж при застосуванні тільки антикоагулянтної терапії. Верхня межа цільового терапевтичного вікна для проведення ТЛТ – 48 год від появи клінічних симптомів ТЕЛА, але зазначена доцільність і можливість тромболізу – протягом 6–14 діб. Наведено протипоказання до ТЛТ – абсолютні, які можуть стати відносними в пацієнтів з ТЕЛА з високим ризиком. Проаналізовано ефективність і безпечність реперфузійної терапії хворих з проміжним-високим ризиком виникнення ТЕЛА. Запроваджено прискорені, менше 2 год, болюсні режими введення тромболітиків першого покоління – стрептокінази або урокінази, а також рекомбінантного людського активатора плазміногену тканинного типу (rt-PA) альтеплази – II покоління [11]. Представлено сучасні ризики ТЛТ, зокрема внутрішньочерепний крововилив (геморагічний інсульт). Після ТЛТ вони виникають у 2,2 % пацієнтів при застосуванні різних схем введення тромболітиків усіх поколінь, і ризик підсилюється наявністю супутніх захворювань. У хворих із мобільними тромбами у правих відділах серця переваги тромболізу також можуть бути заперечені [11].

Позитивний клінічний результат ТЛТ, підтверджений за допомогою ехокардіографії на 36-ту годину, виявляється в цілому в 90 % хво-

рих, якщо реперфузійну терапію розпочато протягом 48 год після появи перших симптомів ТЕЛА. Госпітальна летальність нижча у гемодинамічно нестабільних пацієнтів, яким проведено реперфузію, порівняно з хворими, яким ТЛТ не виконано з об'єктивних причин. Однак загальна летальність – короткострокова смертність від усіх причин – перевищує 20 %, незважаючи на проведений тромболізис [11].

На сьогодні немає достатньої кількості досліджень ефективності й безпечності ТЛТ у хворих з проміжним-високим ризиком згідно з новою стратифікацією 2014 р.

Мета роботи – оцінити ефективність і безпечність проведення системної тромболітичної терапії у хворих із гострою тромбоемболією легеневої артерії залежно від ступеня ризику виникнення ранньої смерті.

Матеріал і методи

Представлено результати ініціативного контрольованого проспективного нерандомізованого дослідження, заснованого на даних лікування 32 хворих із гострою ТЕЛА у відділенні інтенсивної терапії № 1 КЗ «Дніпропетровське клінічне об'єднання швидкої медичної допомоги» ДОР. Досліджувана вибірка складалася з 21 (66 %) чоловіка та 11 (34 %) жінок. Середній вік пацієнтів – $(54,6 \pm 14,6)$ року (30–75 років). Усі хворі були з первинним епізодом ТЕЛА. У нестабільному стані з порушеною гемодинамікою (шок або артеріальна гіпотензія) надійшло 19 (59,4 %) пацієнтів. У них не було тромбозу іншої локалізації. У 13 (41 %) хворих за допомогою ультрасонографії підтверджено проксимальний тромбоз нижніх кінцівок. У 4 (12,5 %) пацієнтів, вік яких становив (38 ± 3) роки, розвитку ТЕЛА протягом попередніх 4 тиж передувала скелетна травма нижніх кінцівок із госпіталізацією, у 2 із них проведено металоостеосинтез, проте сам розвиток ТЕЛА відбувся на тлі сповільненої консолідації уламків. Прийом оральних контрацептивів зареєстровано в однієї жінки віком 34 років. Пацієнти не мали онкопатології, ожиріння.

Тривалість клінічних симптомів захворювання (виникнення задишки та плеврального болю) становила близько 1 тиж – у 4 хворих, понад 24 год – у 17, до 12 год – в 11 осіб.

Діагностичну та лікувальну програму здійснювали відповідно до Рекомендацій з діагнос-

тики та лікування ТЕЛА [3, 8]. В усіх хворих ТЕЛА була візуалізована за допомогою мультidetекторної спіральної комп'ютерної томографії (МСКТ), легенів у ангіорежимі з болюсним підсиленням легеневої артерії йогексолем (томогексол, «Фармак», Україна) на спіральному комп'ютерному томографі Toshiba Activion-16 за протоколом Thorax НСТ 5 mm Sure Start. Загальний час перебування пацієнта у залі дослідження – до 10 хв, підготовчий етап – до 6 хв, КТ-візуалізація – до 4 хв.

Госпітальний тромболізис під час лікування у відділенні інтенсивної терапії проведено 20 пацієнтам стрептокіназою у короткотривалому режимі (1500 000 МО протягом 2 год); 12 хворим – тканинним активатором плазміногену – альтеплазою – загальну дозу 100 мг вводили впродовж 2 год: 10 мг як внутрішньовенний болюс – 1–2 хв, надалі – 90 мг як внутрішньовенну інфузію протягом 2 год.

Трансторакальну ехокардіографію проведено за стандартною методикою ультразвуковим сканером Ultima PA («Радмир», Україна), датчик PA 2,5 МГц. За рекомендаціями ЄТК / Європейського респіраторного товариства 2009 р. та Європейської асоціації з ехокардіографії 2010 р. використовували довільні критерії щодо виявлення можливої легеневої артеріальної гіпертензії (ЛАГ) і додаткових параметрів ехокардіографії, які передбачають ЛАГ: збільшення швидкості регургітації на легеневому клапані й зменшення часу прискорення фракції викиду (ФВ) правого шлуночка в артерію [10, 13].

Вимірювання концентрації D-димера та Т-тропоніну проведено методом кількісного імунологічного експрес-аналізу діагностичною системою Cardiac reader із портативним пристроєм Cobas h 232 (Roche, Німеччина) із використанням тест-смужок Roche cardiac. Використовували цільну венозну кров пацієнта із додаванням антикоагулянта (гепарин) *in vitro*. Верхня межа референсного діапазону значень: для D-димера – 0,5 мкг/мл; для Т-тропоніну – 0,1 нг/мл, якщо значення вище – можливе пошкодження міокарда. Час реакції становив до 12 хв від забору крові.

Критерії залучення в дослідження: пацієнти з високим та проміжним-високим ризиком із гострою ТЕЛА, підтвердженою за результатами МСКТ, дані якої свідчать про наявність тромбу щонайменше сегментарного, навіть більш проксимального рівня, і відповідають значному

емболічному навантаженню. Критерії вилучення: наявність у пацієнта абсолютних протипоказань до проведення системної ТЛТ.

Розподіл груп здійснено відповідно до рекомендацій ЄТК (2014) методом стратифікації ризику ранньої смерті – летального наслідку в стаціонарі або впродовж 30 діб після епізоду ТЕЛА, що перевищує 15 %.

Перша група (n=20) – пацієнти з високим ризиком з гострою ТЕЛА, яка супроводжувалася шоком або артеріальною гіпотензією: 13 (65 %) чоловіків і 7 (35 %) жінок. Вік хворих – 30–75 років, у середньому (52,5±13,5) року. Гемодинамічна нестабільність була зумовлена саме обструкцією гілок легеневої артерії, розвивалася у хворого ще на догоспітальному етапі й не усувалася при наданні первинної медичної допомоги бригадами швидкої медичної допомоги (ШМД). Залежно від глибини й особливостей серцево-судинних розладів у межах цієї групи сформовано дві підгрупи: 1А (n=8) – пацієнти з гострою ТЕЛА, ускладненою обструктивним шоком: 6 чоловіків і 2 жінки віком у середньому (52,8±10,4) року; 1Б (n=12) – пацієнти з гострою ТЕЛА, що супроводжувалася артеріальною гіпотензією, але без шоку: 7 чоловіків і 5 жінок віком у середньому (51,5±16,1) року. Вік хворих подібний (U=28,5, P=0,52) до такого у підгрупі 1А.

Друга група (n=12) – пацієнти з проміжним-високим ризиком, у яких перебіг гострої ТЕЛА відбувався без шоку та артеріальної гіпотензії: 8 (66 %) чоловіків та 4 (34 %) жінки віком 34–75 років, у середньому (58,5±14,5) року (вік подібний (H=1,4; P=0,09) до такого у хворих 1-ї групи).

Первинна кінцева точка проведеного дослідження – госпітальна летальність. Вторинні кінцеві точки: ускладнення при застосуванні ТЛТ, стан гострої кардіореспіраторної недостатності через 24 та 36 год.

Первинну статистичну обробку даних проводили за допомогою онлайн-калькулятора. Після досягнення вибіркою необхідної статистичної потужності сформовано базу даних, у якій немає пропущених даних. Математичний аналіз результатів дослідження здійснено за допомогою пакета статистичного аналізу даних Statistica (StatSoft, версія 6.1, ліцензована). Проведені статистичні процедури в модулі Nonparametric Statistics: для порівняння двох незалежних груп використано критерій однорідності U Манна – Уїтні, для визначення різниці ознак до і після

Таблиця 1

Валідизовані діагностичні критерії (за даними неінвазивних тестів) для діагностики гострої ТЕЛА та оцінки ризику 30-денної смерті

Показник	1-ша група (n=20)		2-га група (n=12)	Критерій Краскела – Волліса
	1А (n=8)	1Б (n=12)		
Ревізований женеvський бал (G. le Gal та співавт., 2006)				$H_{1-2}=0,32$ $P=0,85$ $\chi^2_{1-2}=4,8$ $P=0,09$
Оригінальна версія Висока ймовірність ≥ 11 Середня ймовірність 4–10	10,9 \pm 2,1 11 [10; 11] 8–15	10,6 \pm 4,1 14 [7; 15] 5–17	11,8 \pm 3,6 13 [9,5; 14] 5–16	
Спрощена версія Висока ймовірність ≥ 5 Середня ймовірність 2–4	4 [4; 4] 3–5	4 [3; 5] 2–6	4 [3,5; 5] 2–6	
D-димер < 0,5 мкг/мл	2,65 \pm 1,11 0,9–4,01	2,70 \pm 0,99 1,1–4,4	3,75 \pm 1,01 2,8–6,12	$H_{1-2}=4,6$ $P=0,10$ $\chi^2_{1-2}=2,48$ $P=0,29$
PESI, бали оригінальна версія				$H=16$ $P<0,001$ $\chi^2=1,4$ $P<0,01$
Референсний інтервал < 65	168,0 \pm 7,7 156–178	152,0 \pm 19,0 128–178	138,0 \pm 9,7 119–145	
Клас	V	(IV) V	(IV) V	
Дані МСКТ				
Бік ураження легень				$H_{1-2}=2,2$ $P=0,33$
Двобічне	6 (18,8 %)	9 (28,1 %)	9 (28,1 %)	
Тромб-«наїзник»	2 (6,3 %)	1 (3,1 %)	–	
Однобічне	–	2 (6,3 %)	3 (9,4 %)	
Дефекти наповнення у просвіті судин				$H_{1-2}=3,1$ $P=0,23$
У головних легенеvих стовбурах з переходом на часткові артерії	8 (25,0 %)	9 (28,1 %)	8 (25,0 %)	
У часткових судинах з переходом на сегментарні артерії	–	3 (9,4 %)	4 (12,5 %)	
Ступінь перекриття судини /характер контрастування судини / дефект наповнення				$H_{1-2}=0,58$ $P=0,75$
Повністю перекриває просвіт судини	6 (18,8 %)	8 (25,0 %)	7 (21,9 %)	
Перекриває просвіт судини на 2/3 або 1/3	2 (6,3 %)	4 (12,5 %)	5 (15,6 %)	

лікування, безперервно розподілених випадкових величин двох пов'язаних змінних – Z-критерій знаків, оскільки попередній особистий підрахунок виявив зміну абсолютних величин у кожному спостереженні. Для визначення однорідності всіх трьох досліджуваних груп застосовано критерій Краскела – Волліса, що є непараметричним аналогом дисперсійного аналізу. Описова статистика кількісних ознак представлена середніми, медіанами, стандартним відхиленням, мінімальним і максимальним значенням – $Me \pm \delta$ (min, max).

Етика проведення дослідження: затверджено локальним етичним комітетом ДКОШМД, відповідає принципам Гельсінської декларації.

Тривалість лікування у відділенні інтенсивної терапії становила 3–12 діб ((4,1 \pm 1,2) доби). Дослідження проводилося в період від січня 2014 р. до березня 2015 р.

Результати та їх обговорення

За клінічними параметрами визначено загальновибірковий прогноз негативного наслідку ТЕЛА, за даними PESI він відповідав найвищому класу ризику – V: дуже високий ризик 30-денної смерті (табл. 1).

У всіх хворих частота дихальних рухів (ЧДР) при надходженні становила 28–40 за 1 хв (у середньому (34,0 \pm 3,1) за 1 хв), сатурація крові киснем (SpO_2) була знижена до 82–88 % (у середньому (85,0 \pm 1,5) %), що відповідало критичному рівню гіпоксемії; була вираженою мовна задишка, однак ортопноє у цих хворих не спостерігали. Гематокритне число з урахуванням віку і статі пацієнтів було в межах референсного діапазону – (43,6 \pm 4,9) % (35–54) – і було подібним ($H=0,49$, $P=0,78$) у досліджуваних групах. Проте це значення отримано на тлі інтенсив-

Таблиця 2
Клінічна характеристика пацієнтів досліджуваних груп при госпіталізації

Показник	Референсний інтервал	1-ша група (n=20)		2-га група (n=12)	Критерій Краскела – Волліса
		1А (n=8)	1Б (n=12)		
CAT, мм рт. ст.	120–139	70,0±3,7 60–70	80,0±5,0 60–90	135±15 115–140	H=23,3 P=0,001
ЧДР за 1 хв	12–16	36,0±1,7 36–40	33,0±5,0 32–36	31,0±2,5 28–36	H=18,9 P=0,0001
ЧСС за 1 хв	60–80	118,0±2,1 111–142	110,0±2,3 103–122	105,0±2,1 98–122	H=22,5 P=0,0001
SpO ₂ , %	≥ 97	83±3 83–87	86±3 83–87	88,0±1,0 85–89	H=17,5 P=0,0002
Креатинін, мкмоль/л	Чоловіки 70–105 Жінки 35–91	133±35	102±35	120±52	H=0,47 P=0,79
Кліренс креатиніну, мл/хв	Чоловіки 100–140 Жінки 85–105	73±38	74±32	86±47	H=4,3 P=0,11

Примітка. Розрахунок проведено за максимально зміненими значеннями. CAT – систолічний артеріальний тиск; ЧСС – частота скорочень серця.

ної терапії, розпочатої на догоспітальному етапі. При дослідженні венозної крові (сироватка) із периферичної вени рівень креатиніну при надходженні становив (117±41) мкмоль/л, швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) за формулою Кокрофта – Голта – (77±41) мл/хв. Подібний в усіх досліджуваних групах рівень креатиніну наближався до верхньої межі референсного діапазону (табл. 2). Зниження функціонального ниркового резерву відбувалося в обох групах через гостру недостатність кровообігу різного (P<0,001) ступеня вираження і підтвердилося граничним рівнем значущості (P=0,11) щодо ШКФ.

Аналіз гемодинаміки показав, що всіх пацієнтів підгрупи 1А (n=8) госпіталізовано у стані тяжкого обструктивного шоку із попереднім діагнозом – ТЕЛА, розвиток симптомів був блискавичним, виражені ознаки периферичної гіпоперфузії тканин і шкірних покривів, відсутній діурез (див. табл. 2). Хворі доставлені реанімаційними бригадами ШМД із проведенням вазопресорної та інотропної терапії (допамін внутрішньовенно понад 10 мкг·кг⁻¹·хв⁻¹). Після КТ-візуалізації ТЕЛА одразу проводили системну ТЛТ. Час цільового терапевтичного вікна після появи симптомів становив (5,2±2,0) год, референсний діапазон – до 48 год. Вихід із шоку після ТЛТ відбувався поступово. Першою клінічною ознакою поліпшення стану після ТЛТ було підвищення SpO₂ до (92±2) % через 2,5–3 год, яке збігалось зі зниженням дози інотропної підтримки (допамін – 8–5 мкг·кг⁻¹·хв⁻¹, добутамін – 2,5–3 мкг·кг⁻¹·хв⁻¹). Одночасно відбувалося повільне збільшення погодинного діу-

резу, проте зберігалася необхідність інотропної підтримки, тривалість якої у відділенні інтенсивної терапії становила (48±17) год. Через 24 год після проведеної ТЛТ ЧДР зменшилася до (24±2) за 1 хв, ЧСС – до (86±4) за 1 хв. Через 36 год тривало клінічно значуще зменшення ЧДР (Z=2,3, P=0,01) – на 42 %, ЧСС (Z=3,1, P<0,01) – на 22 %; збільшилися SpO₂ (Z=2,7, P=0,01) – на 16 % і CAT (Z=2,5, P=0,01) – на 46 %, що зареєстровано на тлі інотропної підтримки, яка у двох пацієнтів наближалася до завершення (табл. 3). Дані підгрупи представлено після цензурування вибірки – сталося два летальних наслідки хвороби.

У пацієнтів підгрупи 1Б (n=12) CAT при надходженні також був у діапазоні значень, що визначають артеріальну гіпотензію (див. табл. 2). Виявлено статистично значущу різницю (U=0,0, P<0,001) із показником у хворих підгрупи 1А, в яких перебіг ТЕЛА був ускладнений шоком. Гемодинамічна нестабільність, як головна характеристика усієї 1-ї групи, виявлялася показниками кліренсу креатиніну – зіставними в підгрупах (U=32,0, P=0,7). Виявлено статистично значущу різницю (U=2,0, P<0,001) за ЧСС, яка свідчила про наявність тахікардії (див. табл. 2). Звернення по медичну допомогу від початку перших клінічних симптомів: наростання задишки, помірного болю за грудниною у 5 (45 %) пацієнтів перевищувало 12 год. У 6 (55 %) хворих час від появи симптомів до різкого «погіршення» стану перевищував 24 год. Зниження артеріального тиску було визначено вже бригадою ШМД, проте на час госпіталізації у відділення CAT у хворих підтримувався завдяки симптоматичному лікуван-

Таблиця 3

Характеристика досліджуваних груп із гострою підтвердженою ТЕЛА за клінічними параметрами через 36 годин після системної тромболітичної терапії

Показник	Референсний інтервал	1-ша група (n=18)		2-га група (n=12)	Критерій Краскела – Волліса
		1А (n=6)	1Б (n=12)		
САТ, мм рт. ст.	120–139	98,0±4,5*	115±9	125±15	H=16,4 P=0,0003
ЧДР за 1 хв	12–16	21±2	20±3	22±2	H=5,5 P=0,063
ЧСС за 1 хв	60–80	86,0±4,5	84±4	85±5	H=0,25 P=0,88
SpO ₂ , %	≥ 97	96,0±1,0	96,0±1,0	96,0±1,5	H=0,85 P=0,56

Примітка. * Тривала інотропна підтримка допаміном, добутаміном.

ню. Одразу після КТ-візуалізації ТЕЛА (див. табл. 1) пацієнтам проводили системну ТЛТ. Після появи перших симптомів ТЕЛА час терапевтичного вікна ТЛТ був більшим і становив (18±6) год. Відновлення гемодинамічних показників у цій підгрупі відбувалося швидше. Спостерігали збільшення SpO₂ до 93–94 % уже через 0,5–1,0 год після ТЛТ. Тривалість вазопресорної та інотропної терапії була меншою, ніж у підгрупі 1А, і становила (4,5±1,5) год. Через 24 год реєстрували подібно до підгрупи 1А значуще зменшення ЧДР (P<0,01) до (23±2) за 1 хв, ЧСС (P<0,01) – до (84±4) за 1 хв; САТ становив (105±10) мм рт. ст. Через 36 год після ТЛТ визначали регрес серцево-легеневих розладів: ЧДР зменшилася (Z=3,0; P=0,003) майже на 40 %, ЧСС (Z=2,9; P=0,003) – на 22 %; збільшилися SpO₂ (Z=2,5; P=0,003) – на 13 %, САТ (Z=2,5; P=0,003) – на 45 % (див. табл. 3). Доведено подібність у підгрупах досліджуваних ознак на високому рівні статистичної значущості через 36 год після ТЛТ: за ЧДР (U=38,5; P=0,64), за ЧСС (U=19,5; P=0,28), за SpO₂ (U=28; P=0,36), як зберігалася відмінність за САТ (U=3,5; P<0,001), що підтверджувало доцільність формування підгруп у складі 1-ї групи – ТЕЛА із шоком та артеріальною гіпотензією.

У пацієнтів 2-ї групи визначено проміжний-високий ризик, на всіх етапах лікування ТЕЛА не супроводжувалася шоком або артеріальною гіпотензією, інотропну підтримку міокарда не застосовували (див. табл. 2). В осіб 2-ї групи зареєстровано більш пізні надходження – через 3–5 діб від розвитку перших симптомів, за віком подібні (U=54,5; P=0,25) до хворих 1-ї групи. Характерними клінічними симптомами одночасно із задишкою у 4 (12,5 %) пацієнтів були плев-

ральний біль, кровохаркання. Визначався однобічний біль у нижніх кінцівках, або біль при пальпації ноги, або її однобічний набряк, що відображало наявність венозного тромбозу. Первинно вимірювали концентрацію D-димера, для стратифікації ризику досліджували рівень Т-тропоніну, який у цій групі був незначно підвищений – до (0,034±0,011) нг/мл. Надалі проводили КТ-візуалізацію (див. табл. 1) та ехокардіографію. Відношення розмірів правого шлуночка до лівого дорівнювало 0,83±0,12. Вибіркова швидкість трикуспідальної регургітації становила (305±20) см/с, СТЛА – збільшений до (41±7) мм рт. ст., ФВ лівого шлуночка – (56±7) %, ударний об'єм – (57±9) мл.

У цій групі ми спостерігали і клінічну, і статистичну неоднорідність, зумовлену саме перебігом серцево-легеневих порушень через обструкцію малого кола кровообігу, менш виражену тахікардію при зниженні SpO₂ – до 87–89 %. У 9 пацієнтів анамнезу ішемічної хвороби серця не було. У двох хворих візуалізовано тромб у правому шлуночку. Тривалість цільового терапевтичного вікна для проведення ТЛТ у хворих цієї групи була найбільшою – (101±17) год ((4,2±0,8) доби). Під час застосування ТЛТ ускладнень не спостерігали, проте відновлення було повільнішим, зберігалася задишка. Через 24 год після ТЛТ рівень САТ не змінився і становив (128±13) мм рт. ст., ЧДР зменшилася (P<0,01) до (24±2) за 1 хв, ЧСС (P<0,01) – до (94±7) за 1 хв. Через 36 год SpO₂ збільшилася (Z=2,2; P=0,01) – на 12 %; ЧДР зменшилася (Z=2,5; P=0,01) на 25 %, ЧСС (Z=3,1; P=0,01) – на 13 % (див. табл. 3). На відміну від показників у хворих 1-ї групи, САТ не змінився (Z=0,76; P=0,45), тоді як зменшився у середньому на 6 %, що пояснювалося сприятли-

вою гемодинамічною відповіддю на фармакологічне усунення обструкції. Клінічне поліпшення відбувалося повільно через 36–48 год. Множинне порівняння із 1-ю групою через 36 год (див. табл. 3) після ТЛТ визначило подібність за SpO₂ та ЧСС, що відображало регрес серцево-легеневих розладів і підтверджувало ефективність проведеного тромболізу, виправдовуючи необхідність агресивного лікування. Статистично значуща різниця (P<0,001) за САТ (див. табл. 3) зумовлена різним ступенем вихідної гострої серцевої недостатності: шок – артеріальна гіпертензія – початкові вияви серцево-легеневої декомпенсації. Граничний рівень подібності за ЧДР (див. табл. 3) пояснюється, по-перше, однократним цензуруванням даних 1-ї групи, по-друге, вихідна внутрішня неоднорідність 2-ї групи посилилася при різній первинній відповіді на ТЛТ.

Ускладнення в дослідженні за кінцевими точками. Розвиток термінального стану із летальним наслідком відбувся на тлі проведення ТЛТ стрептокіназою у 2 (6,3 %) пацієнтів віком 42 і 46 років, які належали до 1-ї групи і початково були нестабільними, із кардіогенним шоком. Зупинка кровообігу в них відбулася на тлі проведення ТЛТ через «неефективне серце». Ще в одного хворого після проведеного тромболізу (альтеплазою) виходу із кардіогенного шоку не сталося, зупинка кровообігу розвинулася на 4-ту добу на тлі інтенсивної терапії – застосування вазопресорів та штучної вентиляції легень. У однієї (3,1 %) пацієнтки віком 75 років (2-га група) після переведення в кардіологічне відділення наприкінці 4-ї доби після ТЛТ розвинувся геморагічний інсульт (внутрішньомозковий крововилив у лобній ділянці із проривом у шлуночки) із летальним наслідком. Початково у хворої не було патології центральної нервової системи, неконтрольованої артеріальної гіпертензії та цукрового діабету. У відділенні інтенсивної терапії померло 4 (12,5 %) пацієнти. Ще в одного хворого 1-ї групи (чоловік віком 70 років) летальний наслідок стався на 12-ту добу вже під час лікування у кардіологічному відділенні. Таким чином, госпітальна летальність у нашому дослідженні становила 15,6 % та зареєстрована у групі осіб з високим ризиком.

Обмеження в дослідженні: невелика загальна кількість спостережень, яка обумовила і незначну кількість ускладнень у підгрупах; використано різні тромболітичні засоби.

Висновки

1. Клінічна структура пацієнтів із гострою тромбоемболією легеневої артерії, госпіталізованих у відділення інтенсивної терапії, відповідає сучасній стратифікації ризику ранньої смерті згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів 2014 р.

2. Вираженість і ступінь емболічного навантаження на сегментарному та більш проксимальному рівні за даними комп'ютерної томографії у пацієнтів з високим і проміжним-високим ризиком співвідносяться із прогностичною оцінкою ризику ранньої смерті від гострої тромбоемболії легеневої артерії, визначеної за сучасним валідизованим індексом PESI – клас V.

3. Проведення системної тромболітичної терапії, враховуючи значне ураження кровотоку за даними мультidetекторної спіральної комп'ютерної томографії незалежно від виду тромбоемболії в пацієнтів з проміжним-високим ризиком, навіть за відсутності артеріальної гіпотензії, є клінічно виправданим і сприяє швидкому відновленню сатурації крові киснем, поліпшенню показників центральної гемодинаміки.

Висловлюємо щиру подяку всьому персоналу відділення інтенсивної терапії № 1 за проведenu роботу, яку ми узагальнили в цій статті.

Література

1. Бойко В.Н., Березницький Я.С., Венгер І.К. та ін. Венозний тромбоемболізм: діагностика, лікування, профілактика. Міждисциплінарні клінічні рекомендації. – К., 2011. – 110 с.
2. Дзяк Г.В., Василенко А.М., Потабашний В.А., Шейко С.А., Васильєва Л.И. Почему диагноз ТЭЛА впервые чаще ставят патологоанатоми, а не клиницисты? // Здоров'я України. – 01.04.2015. – С. 43.
3. Европейские рекомендации по ведению пациентов с острой тромбоемболией легочной артерии: ключевые положения // Здоров'я України. – 04.12.2014. – С. 43.
4. Кузик П.В. Фатальна тромбоемболія легеневої артерії: клініко-патоморфологічна характеристика: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.03.02; Львів. нац. мед. ун-т ім. Д. Галицького. – Л., 2010. – 20 с.
5. Пархоменко А.Н., Иркин О.И., Лутай Я.М. Симпозиум : тромбоемболія легочной артерии : алгоритмы диагностики и лечения // Медицина неотложных состояний. – 2011. – № 3 (34). – С. 10–26.
6. Полівенок І.В. Тромболітична терапія тромбоемболії легеневої артерії: автореф. дис... канд. мед. наук: 14.01.30; МОЗ України. – Дніпропетр. держ. мед. акад. – Дніпропетровськ, 2003. – 20 с.
7. Рекомендації Європейського товариства кардіологів 2014 року з ведення пацієнтів із тромбоемболією легеневої артерії // Серце і судини. – 2014. – № 4 (48). – С. 7–14.
8. Рекомендації Європейського товариства кардіологів 2014 року з ведення пацієнтів із тромбоемболією легеневої артерії // Серце і судини. – 2015. – № 1 (49). – С. 7–14.

9. Тодуров Б.М. Методи хірургічного і медикаментозного лікування та засоби профілактики тромбоемболії легеневої артерії та тромбозу системи нижньої порожнистої вени: Автореф. дис. ...д-ра мед. наук: 14.01.03; АМН України, Інститут хірургії та трансплантології. – К., 2005. – 33 с.
10. Galie N., Hoeper M. M., Humbert M. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT) // *Eur. Heart J.* – 2009. – Vol. 30 (20). – P. 2493–2713.
11. Konstantinides S., Torbicki A., Agnelli G. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Respiratory Society (ERS) // *Eur. Heart J.* – 2014. – Vol. 35 (43). – P. 3033–3073.
12. Pruszczyk P., Goliszek S., Lichodziejewska B. et al. Prognostic value of echocardiography in normotensive patients with acute Pulmonary Embolism // *JACC Cardiovasc. Imaging.* – 2014. – Vol. 7 (6). – P. 553–560.
13. Rudski L.G., Lai, W.W., Afilalo G. et al. Guidelines for the Echocardiographic Assessment of the Right Heart in Adults: A report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2010. – Vol. 23 (7). – P. 685–713.
14. Tapson V.F. Гостра тромбоемболія легеневої артерії // *Медицина світу.* – 2008. – Т. 24, N 2. – С. 68–80.
15. 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. – Vol. 29 (18). – P. 2276–2315.

Надійшла 28.01.2016 р.

Эффективность и безопасность системной тромболитической терапии у больных с острой тромбоемболией легочной артерии и риском ранней смерти

Е.А. Коваль¹, Е.Н. Клигуненко¹, О.Ю. Мурызина¹, А.Н. Павленко²

¹ ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», Днепро

² КУ «Днепропетровское клиническое объединение скорой медицинской помощи» ДООС, Днепро

Цель работы – оценить эффективность и безопасность проведения системной тромболитической терапии (ТЛТ) у больных с острой тромбоемболией легочной артерии (ТЭЛА) в зависимости от степени риска возникновения ранней смерти.

Материал и методы. Результаты контролируемого проспективного нерандомизированного исследования основаны на данных лечения с проведением ТЛТ у 32 больных с первичным эпизодом острой ТЭЛА в отделении интенсивной терапии. Исследуемая выборка пациентов – 21 (66 %) мужчина и 11 (34 %) женщин в возрасте (54,6±14,6) года. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (2014) проведена стратификация нестабильных пациентов с шоком или артериальной гипотензией и пациентов с промежуточным-высоким риском с сохраненными показателями гемодинамики, но значительным двусторонним эмболическим повреждением, подтвержденным с помощью мультidetекторной спиральной компьютерной томографии (МСКТ), верифицированных признаков дисфункции правого желудочка и положительных биомаркеров повреждения миокарда.

Результаты. Риск 30-дневной смерти, определенный по клиническим параметрам PESI, составил (152±18) баллов (V класс). Терапевтическое окно ТЛТ составило (5,2±2,0) ч после появления симптомов ТЭЛА, сопровождающейся развитием шока, на фоне артериальной гипотензии – 12 ч, в группе с промежуточным-высоким риском – (4,2±0,8) сут. У пациентов с шоком первым проявлением улучшения клинического состояния после проведенной ТЛТ было повышение SpO₂ с (85,0±1,5) до (92±2) %, регистрируемое через 2,5–3 ч, что сопровождалось снижением дозы инотропной поддержки, уменьшением тахипноэ, увеличением почасового диуреза. Разрешение шока с последующим восстановлением систолического артериального давления (САД) происходило на фоне более длительной вазопрессорной терапии, чем только при гипотензии. При применении ТЛТ осложнений не наблюдали, однако восстановление дыхания происходило более медленно, сохранялась отдышка. САД не изменилось и составляло (128±13) мм рт. ст. Через 24 ч после ТЛТ во всех группах уменьшились частота дыхательных движений и частота сокращений сердца. Через 36 ч группы были сопоставимы по данным показателям, что отображало регресс кардиореспираторных нарушений и подтверждало эффективность проведенной ТЛТ, оправдывая необходимость агрессивных методов лечения.

Выводы. Подтвержденная по данным МСКТ тяжесть эмболической нагрузки на сегментарном и более проксимальном уровне у пациентов с высоким и промежуточным-высоким риском соотносится с прогностической оценкой риска ранней смерти от ТЭЛА, определенной валидным индексом PESI как класс V. Проведение системной ТЛТ у пациентов с промежуточным-высоким риском, даже при отсутствии артериальной гипотензии, оправдано клинически, поскольку способствует быстрому восстановлению SpO₂ и центральной гемодинамики.

Ключевые слова: острая тромбоемболія легочної артерії, стратифікація ризику, шок, артеріальна гіпотензія, системна тромболітична терапія.

Effectiveness and safety of the systemic thrombolysis in patients with acute pulmonary embolism and risk of early death

O.A. Koval¹, O.M. Kligunenko¹, O.Yu. Muryzina¹, O.M. Pavlenko²

¹ *Dnipropetrovsk Medical Academy of Healthcare Ministry of Ukraine, Dnipro, Ukraine*

² *Dnipropetrovsk Clinical Hospital of the Urgent Medical Aid, Dnipro, Ukraine*

The aim – to evaluate the effectiveness and safety of systemic thrombolysis (TL) in acute PE depending on hospital mortality risk.

Material and methods. 32 patients, among them 21 men (66 %) and 11 women, 54.6±14.6 yrs old, admitted to the intensive care unit with the first episode of acute PE and receiving TL were involved into prospective nonrandomized investigation. According to the ESC Guidelines on PE (2014) patients were stratified as unstable, having shock or hypotension (19; 59.4 %) and patients with intermediary-high mortality risk with stable hemodynamic indexes but massive bilateral emboli according to multispiral computer tomography data (angio regimen), verified signs of the right ventricular overload and positive troponin tests.

Results. General PESI index of the group was 152±18 (119–178) points, which constituted class V of the 30-days mortality risk. Time from symptoms onset to TL fluctuated from 5.2±2.0 hrs in the subgroup with shock, 12.0 hrs in hypotension subgroup and 4.2±0.8 days in the intermediary-high risk subgroup. The first clinical sign of the status amelioration in the shock group was SpO₂ increase from 85±1.5 (82–88) to 92±2 % in 2.5–3.0 hrs, coinciding with decrease of the inotropes dose, tachypnoe and increased diuresis. Medium time of inotrope and vasopressor support in the shock subgroup was longer than in only hypotension group (4.5±1.5 hrs) with further systolic AP restoration to 105±10 mm Hg. In the intermediary-high risk subgroup Wells index was 7–8 points in original version, and revised Geneva Score – 13±2 points. Disease course in this subgroup was not complicated, nevertheless the clinical status restoration was slower with longer dyspnea preservation. In the next 24 hrs after TL hemodynamic indexes were stable in all subgroups. In 36 hrs all subgroups were completely comparable regarding breath rate per min (P=0.063), SpO₂ (P=0.56) and heart rate (P=0.88).

Conclusions. Severity of the embolic overload at the segmentary and more proximal vessel level is comparable with their PESI index both in high and intermediary-high risk patients with PE according to multidetector CT data. Systemic TL in the intermediary-high risk subgroup even with absence of arterial hypotension is a clinically reasonable procedure favoring more rapid SpO₂ renovation and hemodynamic stabilization.

Key words: acute pulmonary embolism, risk stratification, shock, arterial hypotension, systemic thrombolysis.