

Сравнительная характеристика альтеплазы и проурокиназы при проведении тромболитической терапии массивной тромбоэмболии легочной артерии

¹Главное военно-медицинское управление Министерства обороны, Москва

²Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Министерства здравоохранения, Москва;

³Медицинский учебно-научный клинический центр им. П.В. Мандрыка Министерства обороны, Москва

Резюме. На примере 82 больных с массивной тромбоэмболией легочной артерии изучены результаты альтеплазой и проурокиназой тромболитической терапии. Эффективность и безопасность проурокиназы оказалась сопоставимой с альтеплазой по клиническим и инструментальным критериям. Применение альтеплазы позволяет достоверно уменьшить степень легочной гипертензии и количество больных с тахикардией по сравнению с использованием проурокиназы. Отмечено, что эффективность альтеплазы выше, чем проурокиназы при коротком анамнезе массивной тромбоэмболии легочной артерии (менее 3-х суток), тогда как при длительных сроках тромбоэмболии легочной артерии (более 3-х суток) проурокиназа имеет преимущества перед альтеплазой. Частота кровотечений при тромболитической терапии проурокиназой и альтеплазой у больных с массивной тромбоэмболией легочной артерии статистически значимо не отличается. Так, у пациентов, которым проводилась тромболитическая терапия альтеплазой отмечалась тенденция к увеличению минимальных и умеренных кровотечений (16,1 и 16,1% соответственно, по сравнению с 12,5 и 7,5% в группе, где применялась проурокиназа, $p > 0,05$). Частота больших кровотечений, включавших и внутричерепные кровоизлияния, в обеих группах оказалась практически одинаковой и значимо не отличалась – 2,3 и 5% соответственно ($p > 0,05$).

Ключевые слова: тромбоэмболия легочной артерии, тромболитическая терапия, альтеплаза, проурокиназа, обтурация артериального русла, легочная гипертензия, эмболизация, фрагментация тромба.

Введение. Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) продолжает представлять серьезную социальную и медицинскую проблему, несмотря на определенные успехи в диагностике, лечении и профилактике заболевания. Это обусловлено широкой распространенностью ТЭЛА в популяции, сопровождающейся высокой летальностью. Это третье наиболее частое сердечно-сосудистое заболевание с общей ежегодной заболеваемостью 100–200 на 100000 жителей [6, 11].

В настоящее время частота ТЭЛА в Соединенных Штатах Америки (США) ежегодно составляет около 200 тысяч случаев, а в странах Евросоюза – более 400 тысяч случаев [15]. В целом распространенность ТЭЛА оценивается от 0,5 до 2 на 1000 населения в год. Пациенты старше 40 лет находятся в зоне повышенного риска по сравнению с более молодыми пациентами, и этот риск удваивается с каждым последующим десятилетием. В результате среди лиц старше 75 лет распространенность ТЭЛА достигает 1 на 100 человек населения в год [2, 9, 13]. В России ежегодно данное заболевание регистрируется у 600000 пациентов, треть из которых погибает. Согласно патологоанатомическим отчетам, на секции у 20% больных, умерших после операций, причиной смерти послужила ТЭЛА [3].

Летальность среди пациентов без патогенетической терапии, по данным различных авторов, со-

ставляет 30% и более, при массивной ТЭЛА достигает 70%, а при своевременно начатой терапии колеблется от 2 до 8% [2, 6, 9].

Основными исходами массивной ТЭЛА являются смерть или хроническая посттромботическая легочная гипертензия, приводящая к инвалидности. В связи с этим, основной целью лечения ТЭЛА является спасение жизни пациентов с помощью восстановления перфузии легких и предотвращение развития хронической легочной гипертензии [5, 7, 8, 12]. Восстановление проходимости легочных артерий осуществляется консервативным (тромболитическая терапия – ТЛТ) и/или хирургическим методами (хирургическая эмболизация, катетерная эмболизация или фрагментация тромба).

Хирургические вмешательства на легочном стволе отличаются радикализмом, но требуют специальных условий для выполнения и дорогостоящего послеоперационного периода. При этом они не демонстрируют существенного превосходства в результатах в сравнении с консервативными методами [2].

ТЛТ является высокоэффективным способом восстановления кровотока в легочном артериальном русле у больных с массивной ТЭЛА [4, 6, 12]. Вместе с тем применение фибринолитических средств не всегда дает необходимый клинический эффект, сопровождается высоким риском развития кровотечений и других побочных реакций [4, 14].

В настоящее время для проведения ТЛТ при ТЭЛА в России используют два класса фибринолитических препаратов: фибринспецифические, к которым относятся тканевые активаторы плазминогена (альтеплаза, тенектеплаза и др.), и фибриннеспецифические (стрептокиназа, проурокиназа и др.). Проведенные ранее исследования не дают однозначного ответа о преимуществе того или иного тромболитика при ТЭЛА вследствие большого разнообразия факторов, влияющих на окончательный результат лечения.

Цель исследования. Оценить сравнительную эффективность и безопасность ТЛТ альтеплазой и проурокиназой при массивной ТЭЛА.

Материалы и методы. Обследованы 82 пациента с массивной ТЭЛА в возрасте от 20 до 78 лет (средний возраст 55 лет), из них 49 мужчин и 33 женщины. Всем пациентам, проходившим стационарное лечение выполнялось комплексное обследование, необходимое для верификации ТЭЛА. Обследование включало определение уровня Д-димера, электрокардиографию (ЭКГ), ультразвуковое сканирование вен нижних конечностей, эхокардиографию (ЭхоКГ), компьютерную ангиопульмонографию (КТ АПГ).

Трансторакальная эхокардиография проводилась на ультразвуковом аппарате «Vivid 7» фирмы «General Electric Healthcare» (США). При ЭхоКГ исследовании оценивали: среднее систолическое давление в лёгочной артерии (ЛА), конечный диастолический размер правого желудочка (ПЖ), диаметр ЛА. КТ АПГ проводилась на аппарате Philips Brilliance 64 (Нидерланды). В целях объективизации данных использовался КТ-индекс ТЭЛА [1]. Расчет поражения лёгочных артерий проводился в баллах. При сумме баллов 25 и более ТЭЛА диагностировалась как массивная.

Все пациенты были разделены на две группы в зависимости от применяемого тромболитика. Первую составили 40 больных, которым вводилась проурокиназа, вторую – 42 пациента, у которых была использована альтеплаза. Группы обследованных были сопоставимы по возрастному и половому признакам. Возраст больных в I группе составил $54 \pm 0,5$ года, соотношение мужчины/женщины – 22 (55%)/18 (45%). Во II группе возраст больных составил $56 \pm 0,6$ лет, среди них было 27 мужчин (64,3%) и 15 женщин (35,7%). Всем пациентам проводилась системная ТЛТ по общепринятым схемам. Перед проведением ТЛТ были исключены абсолютные и относительные противопоказания для проведения лечения.

Проурокиназа рекомбинантная (Российский кардиологический научно-производственный комплекс Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва) использовалась по стандартной схеме: нагрузочная доза 4400 МЕ/кг массы тела (на протяжении 10 мин), далее 4400 МЕ/кг массы тела в час на протяжении 12–24 ч. Альтеплазу («Актилизе» компании «Boehringer Ingelheim», Германия) вводили в дозе 100 мг в течение 2 ч, не превышая суммарной дозы 1,5 мг/кг. Во всех случаях тромболитический препарат инфузировали системно в периферическую

вену. После ТЛТ под контролем активированного частичного тромбопластинового времени проводили лечение гепарином внутривенно в течение 4–6 суток, с параллельным добавлением варфарина *per os* до достижения целевых значений Международного нормализованного отношения, что позволяло перейти только на пероральный прием варфарина.

Семи пациентам (3 – в I группе и 4 – во II группе) перед проведением ТЛТ был имплантирован съёмный катетер-фильтр. Показанием для данной процедуры считали наличие непосредственной угрозы повторной эмболии в легочное русло (флотирующий тромб в илеофemorальном сегменте более 4 см).

Через 24 ч после ТЛТ, а также в конце госпитального этапа лечения проводилась контрольная КТ АПГ с количественной оценкой степени поражения лёгочных артерий по баллам. Объективная оценка динамики тромботических масс под влиянием ТЛТ проводилась путем изучения количества и размеров всех обнаруженных тромбов. Результаты заносились в индивидуальные карты количественной оценки ТЭЛА.

Результаты и их обсуждение. До начала лечения тромбоэмболы локализовались в легочном стволе и обеих главных ЛА у 11 больных, в обеих главных ЛА – у 40, в одной из главных – у 12, в долевых легочных артериях – у 3. Несмотря на некоторые различия в локализации эмболов в легочном русле, КТ-индекс ТЭЛА в I группе составил $58,4 \pm 19$, во II группе – $47,8 \pm 23$, что позволяет сопоставить группы по объёму поражения. Систолическое давление в легочной артерии у больных I группы составило $55,3 \pm 22,6$ мм рт. ст., во II группе – $46,9 \pm 16,9$ мм рт. ст., что подтверждало наличие массивной ТЭЛА с выраженными расстройствами гемодинамики малого круга кровообращения.

В качестве критериев эффективности ТЛТ применяли: клинические данные (летальность от ТЭЛА, рецидив ТЭЛА, динамика тахикардии и тахипноэ), а также результаты инструментальных исследований: ЭхоКГ (динамика размеров ПЖ, уровня давления в ЛА, диаметр ЛА) и КТ АПГ (объём тромботических масс по КТ-индексу), проведенным в конце госпитального периода (12–18 сут от момента поступления).

Госпитальная летальность от ТЭЛА была несколько выше в группе, где использовалась проурокиназа (5%), чем в группе, где применялась альтеплаза (2,3%), однако эти различия не достигли статистической значимости. Все пациенты умерли от прогрессирующей сердечной недостаточности. Сходная тенденция наблюдалась и для такого показателя, как рецидив ТЭЛА в течение госпитального периода наблюдения. Так, в группе пациентов, которым в качестве тромболитического препарата вводилась проурокиназа рецидив ТЭЛА развился у одного пациента (2,5%). В группе пациентов, которым в качестве тромболитического препарата вводилась альтеплаза рецидива ТЭЛА не было (табл. 1).

Доля лиц, у которых после ТЛТ отмечено купирование тахикардии, оказалась достоверно большей среди тех, кому вводилась альтеплаза – 36% по сравнению

Таблица 1

Клинические исходы у пациентов, которым проводилась системная ТЛТ, абс. (%)

Вариант исхода	Группа пациентов, которым вводился препарат Проурокиназа	Группа пациентов, которым вводился препарат Альтеплаза	p>
Успешная ТЛТ	39 (97,5)	37 (88,5)	0,05
Летальность от ТЭЛА	2 (5,0)	1 (2,3)	0,05
Рецидив ТЭЛА	1 (2,5)	-	0,05

с 15% в группе, где использовалась проурокиназа ($p < 0,05$). В то же время, в обеих группах отмечена практически одинаковая динамика тахипноэ – 53 и 55% соответственно ($p > 0,05$), таблица 2).

При проведении контрольной ЭхоКГ после ТЛТ в обеих группах отмечено уменьшение лёгочной гипертензии (снижения систолического давления в лёгочной артерии – СДЛА), уменьшения размеров правого желудочка и диаметра ЛА. Однако только снижение СДЛА оказалось статистически значимо больше среди больных, которым вводилась альтеплаза – 42% по сравнению с 22% в группе пациентов, которым в качестве тромболитического препарата вводилась проурокиназа ($p < 0,05$). Динамика размеров ПЖ и диа-

метра ЛА в обеих группах практически одинаковая – 9 и 6, 2 и 2% соответственно ($p > 0,05$), таблица 3.

В обеих группах после ТЛТ по данным КТ АГ отмечено практически одинаковое уменьшение объёма тромботических масс – 62% в группе пациентов, которым в качестве тромболитического препарата вводилась проурокиназа и 60% в группе пациентов, которым в качестве тромболитического препарата вводилась альтеплаза ($p > 0,05$), таблица 4.

Оценка безопасности ТЛТ у обследованных пациентов осуществлялась при сопоставительном анализе частоты кровотечений, разделённых по степени тяжести согласно шкале TIMI (табл. 5).

Таблица 2

Признаки эффективности ТЛТ по клиническим данным, абс. (%)

Признак	Группа пациентов, которым вводился препарат Проурокиназа			Группа пациентов, которым вводился препарат Альтеплаза			<p
	До ТЛТ	После ТЛТ	Δ	До ТЛТ	После ТЛТ	Δ	
Тахикардия >100 в мин	10 (25)	4 (10)	15	21 (50)	6 (14)	36	0,05
Тахипноэ >20 в мин	26 (65)	4 (10)	55	29 (67)	6 (14)	53	0,05

Таблица 3

Признаки эффективности ТЛТ по данным Эхо-КГ

Признак	Пациенты, которым вводилась проурокиназа			Пациенты, которым вводилась альтеплаза			p
	до ТЛТ	после ТЛТ	Δ	до ТЛТ	после ТЛТ	Δ	
СДЛА, мм рт. ст.	55,3±22,6	40,1±10,8	22%	46,9±16,9	26,6±11	42%	<0,05
ПЖ, мм	35,8±10,2	33,1±8,2	6%	34,9±9,9	30,9±8,8	9%	>0,05

Таблица 4

Признаки эффективности ТЛТ по данным КТ-АПГ

Признак	Пациенты, которым вводилась проурокиназа			Пациенты, которым вводилась альтеплаза			p>
	до ТЛТ	после ТЛТ	Δ	до ТЛТ	после ТЛТ	Δ	
КТ-индекс, баллы	58,4±19	20±12,7	62%	37,8±23	21,7±15	60%	0,05

Таблица 5

Частота развития кровотечений на фоне ТЛТ у больных с ТЭЛА

Степень тяжести кровотечения	Пациенты, которым вводилась проурокиназа	Пациенты, которым вводилась альтеплаза	p>
Минимальные	5 (12,5)	7 (16,1)	0,05
Умеренные	3 (7,5)	7 (16,1)	0,05
Большие	2 (5)	1 (2,3)	0,05

Из таблицы 5 видно, что у пациентов, которым проводилась ТЛТ альтеплазой отмечалась тенденция к увеличению минимальных и умеренных кровотечений (16,1 и 16,1% соответственно, по сравнению с 12,5 и 7,5% в группе, где использовалась проурокиназа, $p > 0,05$). Частота больших кровотечений, включавших и внутримозговые кровоизлияния, в обеих группах оказалась практически одинаковой и значимо не отличалась – 2,3 и 5% соответственно ($p > 0,05$).

Заключение. Установлено, что по клиническим и инструментальным критериям в лечении массивной ТЭЛА эффективность проурокиназы оказалась сопоставимой с альтеплазой. Применение альтеплазы позволяет статистически значимо уменьшить количество больных с тахикардией и степень легочной гипертензии, чем использование проурокиназы. Эффективность альтеплазы выше, чем проурокиназы при коротком анамнезе массивной ТЭЛА (менее 3-х суток), тогда как при длительных сроках ТЭЛА (более 3-х суток) проурокиназа имеет преимущества перед альтеплазой.

Частота кровотечений при ТЛТ проурокиназой и альтеплазой у больных с массивной ТЭЛА статистически значимо не отличается.

Литература

1. Линчак, Р.М. Способ оценки массивности поражения легочных артерий при тромбоэмболии / Р.М. Линчак [и др.] // Свид-во о рац. предложении № 11059/2 от 03.03.2008 г.
2. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений // Флебология. – 2010. – Т. 4, вып. 2, № 1. – 40 с.
3. Савельев, В.С. Тромбоэмболия легочных артерий / В.С. Савельев [и др.] // Флебология. – М.: Медицина, 2001. – С. 279–319.
4. Agnelli, G. Thrombolysis vs heparin in the treatment of pulmonary embolism: a clinical outcome-based metaanalysis / G. Agnelli, C. Becattini, T. Kirschstein // Arch. Int. Med. – 2002. – № 162. – P. 2537–2541.
5. Bonderman, D. Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension // D. Bonderman [et al.] // Eur. Respir. J. – 2009. – № 33 (2). – P. 325–331.
6. Cohen, A.T. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality / A.T. Cohen [et al.] // Thromb. Haemost. – 2007. – № 98 (4). – P. 756–764.
7. Condliffe, R. Prognostic and aetiological factors in chronic thrombo- embolic pulmonary hypertension / R. Condliffe [et al.]. – Eur. Respir. J. – 2009. – № 33 (2). – P. 332–338.
8. Fanikos, J. Long-term complications of medical patients with hospital-acquired venous thromboembolism / J. Fanikos [et al.]. – Thromb. Haemost. – 2009. – № 102 (4). – P. 688–693.
9. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC) // European Heart Journal. – 2014. – № 35. – P. 3033–3080.
10. Guyatt, G.H. Antithrombotic Therapy Prevention of Thrombosis, 9th ed. Am. Coll. Chest Phys. Evidence-Based. Clin. Pract. Guidelines / G.H. Guyatt // Chest. – 2012. – № 141: Issue 2: Suppl. – P. 7–47.
11. Heit, J.A. The epidemiology of venous thromboembolism in the community / J.A. Heit // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2008. – № 28 (3). – P. 370–372.
12. Klok, F.A. Quality of life in long-term survivors of acute pulmonary embolism / F.A. Klok [et al.] // Chest. – 2010. – № 138 (6). – P. 1432–1440.
13. Oger, E. Incidence of venous thromboembolism. EPI-GETBP Study Group / E. Oger // Thromb. Haemost. – 2000. – № 83. – P. 657–660.
14. Stein, P. Intracerebral Hemorrhage with Thrombolytic Therapy for Acute Pulmonary Embolism / P. Stein, F. Matta, D. Steinberger, D. Keyes // Am. J. Med. – 2012. – № 125: Issue. – P. 50–56.
15. Vandy, F.C. Acute Deep Venous Thrombosis: Pathophysiology and Natural History / F.C. Vandy, T.W. Wakefield // In book Rutherford's Vascular Surgery 7th edition. – 2010. – Vol. 1. – P. 736–754.

Yu.B. Ovchinnikov, R.M. Linchak, M.V. Zelenov

Comparative characteristics of alteplase and prourokinase in thrombolysis massive pulmonary embolism

Abstract. We examined the results of thrombolytic therapy with alteplase and prourokinase in 82 patients with massive pulmonary embolism. The efficacy and safety of alteplase was comparable to prourokinase on clinical and instrumental criteria. Application of alteplase allows significantly decrease the degree of pulmonary hypertension and the number of patients with tachycardia compared with prourokinase's application. It was noted that the effectiveness of alteplase is higher than prourokinase's one with a short history of massive pulmonary embolism (minimum 3 days), whereas in the long term pulmonary embolism (over 3 days) prourokinase has advantages over alteplase. The frequency of bleeding during thrombolytic therapy with alteplase and prourokinase in patients with massive pulmonary embolism were not significantly different. In patients who underwent thrombolysis with alteplase there was a trend to increase in the minimum and moderate bleeding (16,1 and 16,1%, respectively, compared to 12,5 and 7,5% in the group, which used prourokinase, $p > 0,05$). The frequency of major bleeding and intracranial hemorrhage involving, in both groups was almost identical, and not significantly different – 2,3 and 5%, respectively ($p > 0,05$).

Key words: pulmonary embolism, thrombolytic therapy, alteplase, prourokinase, arterial bed obstruction, pulmonary hyperplasia, embolectomy, thrombus fragmentation.

Контактный телефон: +7-916-714-79-87; e-mail: ovchinnikov.munkc@mail.ru