



Региональный
сосудистый центр
Красногорской
городской
больницы № 1

Применение комбинации алтеплазы и дабигатрана при тромбозах ветвей легочной артерии

О.П. Соловьев, к.м.н., П.Ю. Лопотовский, к.м.н., М.Г. Глезер, д.м.н.

Адрес для переписки: Олег Петрович Соловьев, solgo22@yandex.ru

Для цитирования: О.П. Соловьев, П.Ю. Лопотовский, М.Г. Глезер «Применение комбинации алтеплазы и дабигатрана при тромбозах ветвей легочной артерии» // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. Вып. 9. Кардиология и ангиология. № 1. С. 22–24.
DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-9-22-24

Результаты исследования подтвердили эффективность и безопасность системной тромболитической терапии алтеплазой с последующим применением дабигатрана без предшествующей гепаринотерапии у пациентов с тромбозом ветвей легочной артерии. Такая комбинация может рассматриваться как метод лечения и профилактики данного заболевания.

Ключевые слова: тромбоз ветвей легочной артерии, системная тромболитическая терапия, алтеплаза, дабигатран

на в отсутствие предшествующей гепаринотерапии в целях профилактики рецидивов тромбоза после системной тромболитической терапии алтеплазой (исследование off-label); 3) проанализировать эффективность комбинации алтеплазы и дабигатрана в лечении и профилактике тромбоза ветвей легочной артерии.

Тромбоз ветвей легочной артерии (ТЭЛА) является одним из самых распространенных острых заболеваний сердечно-сосудистой системы. Частота регистрации ТЭЛА составляет 0,5–2,0 на 1000 населения в год. У лиц старше 75 лет этот показатель достигает 1 на 100 в год [1]. Диагностика ТЭЛА нередко вызывает затруднения, и заболевание остается нераспознанным. Так, метаанализ 12 исследований аутопсийного материала показал, что даже массивная ТЭЛА в половине случаев не диагностируется клиницистами [2]. Показатель смертности при нелеченой ТЭЛА составляет 25–30%. В случае адекватного лечения антикоагулянтами данный показатель снижается до 3–8% [3]. При этом у 67% больных с фатальным исходом заболевания смерть наступает в течение первого часа после появления симптомов эмболии [4]. Истинные показатели заболеваемости и смертности от тромбоза ветвей легочной артерии в России установить невозможно, поскольку при кодировании за-

ключительного диагноза код ТЭЛА по Международной классификации болезней 10-го пересмотра (I 26) заносится только в раздел «Осложнения основного заболевания». Таким образом, в основном диагнозе может быть любая патология как терапевтического, так и хирургического профиля, послужившая пусковым механизмом развития ТЭЛА (собственное наблюдение). Тромбоз ветвей легочной артерии не учитывается при составлении регистров.

Целью данного исследования стала оценка эффективности и безопасности системной тромболитической терапии алтеплазой с последующим назначением дабигатрана при тромбозе ветвей легочной артерии.

Задачи исследования

Перед исследователями стояли три задачи:

- 1) изучить эффективность и безопасность алтеплазы в качестве фибринолитического средства при тромбозе ветвей легочной артерии;
- 2) оценить эффективность и безопасность применения дабигатра-

Научная новизна

Использование гепаринотерапии перед назначением дабигатрана началось с исследования RE-COVER, в котором сравнивали эффективность дабигатрана и варфарина при лечении и профилактике тромбоза ветвей легочной артерии [5]. Для этих препаратов были смоделированы одинаковые условия назначения. Однако в отличие от варфарина дабигатран лишен кумулятивного эффекта, пик его концентрации в плазме отмечается уже через 0,5–2 часа после приема. Мы впервые изучили системную тромболитическую терапию алтеплазой с последующим назначением дабигатрана без предшествующей гепаринотерапии.

Материал и методы

Ретроспективно проанализированы результаты лечения пациентов с острой ТЭЛА, госпитализированных в отделение реанимации и интенсивной терапии регионального сосудистого центра Красногорской городской больницы № 1. С 2015 по 2017 г. были госпитализированы 223 пациента с по-



следующей верификацией острой ТЭЛА. 74 пациента были переведены из других отделений нашего стационара с подозрением на ТЭЛА, 149 пациентов доставлены бригадами скорой медицинской помощи с направительными диагнозами ТЭЛА, острого коронарного синдрома, гипотонии неясного генеза, острого нарушения мозгового кровообращения.

Всем пациентам выполнены общеклинические лабораторные исследования, определены показатели гемостаза, концентрация Д-димера, проведены электрокардиография, трансторакальная эхокардиография и мультиспиральная компьютерная томография с контрастированием (МСКТ).

Для более точной стратификации риска 30-дневной летальности при ТЭЛА использовали индекс PESI (Pulmonary Embolism Severity Index) – шкалу, позволяющую распределить пациентов по группам риска (пять групп). Применение шкалы подразумевает анализ ряда характеристик (табл. 1 и 2).

Алгоритм выбора лечебной тактики при тромбоэмболии легочных артерий в соответствии с Американскими рекомендациями по диагностике и лечению ТЭЛА (Management of Massive and Submassive Pulmonary Embolism) представлен на рисунке [6].

После визуальной верификации ТЭЛА (после проведения МСКТ) при наличии показаний и отсутствии противопоказаний 60 (26,9%) больным была проведена системная тромболитическая терапия алтеплазой. Эти пациенты (в частности, 38 (63,3%) мужчин) и стали участниками нашего исследования. Средний возраст больных составил $48,3 \pm 6,5$ года. Заболевания вен нижних конечностей в анамнезе зафиксированы у восьми (11,3%) пациентов, заболевания сердечно-сосудистой системы – у семи (11,7%), заболевания дыхательной системы – у десяти (16,7%) больных.

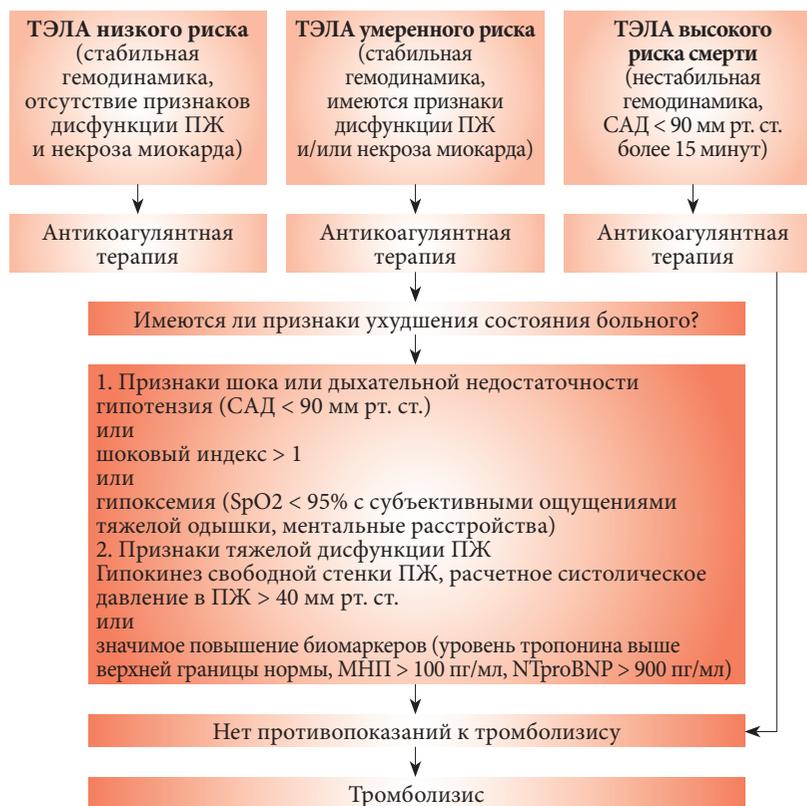
Участники исследования получили системную тромболитическую терапию алтеплазой по двухчасовой схеме. По завершении терапии был назначен дабигатран 110/150 мг два

Таблица 1. Индекс оценки тяжести ТЭЛА по PESI

Признак	Балл
Демографические характеристики: ■ возраст ■ мужской пол	Балл равен числу лет + 10
Сопутствующие заболевания: ■ злокачественные новообразования ■ сердечная недостаточность ■ хронические заболевания легких	+ 30 + 10 + 10
Клинические симптомы: ■ частота сердечных сокращений ≥ 110 уд/мин ■ систолическое артериальное давление < 100 мм рт. ст. ■ частота дыхательных движений ≥ 30 в минуту ■ температура тела $< 36,0$ °C ■ ментальные нарушения ■ сатурация кислорода $< 90\%$	+ 20 + 30 + 20 + 20 + 60 + 20

Таблица 2. Вероятность 30-дневной смерти в зависимости от класса риска

Класс	Количество баллов	Риск 30-дневной смерти, %
I (очень низкий риск)	≤ 65	0,8
II (низкий риск)	66–85	2,5
III (умеренный риск)	86–105	4,3
IV (высокий риск)	106–125	9,9
V (очень высокий риск)	> 125	27,1



ПЖ – правый желудочек.

САД – систолическое артериальное давление.

МНП – мозговой натрийуретический пептид.

Алгоритм выбора лечебной тактики при тромбоэмболии легочных артерий



раза в день (доза препарата определялась по показаниям).

Результаты и их обсуждение

У 59 (98,3%) пациентов отмечалась положительная динамика: уменьшение тахикардии (в среднем на $26,4 \pm 6,1$ уд/мин), тахипноэ (в среднем на $7,4 \pm 1,3$ дыхательного движения в минуту), давления в легочной артерии (в среднем на $18,2 \pm 4,8$ мм рт. ст.). Признаки рецидивирования ТЭЛА у этих пациентов на стационарном этапе отсутствовали. В одном (1,75%) случае имел место летальный исход (из-за внутричерепного кровоизлияния). Поскольку осложнения возможны при использовании как алтеплазы, так и дабигатрана, развитие осложнений мы рассматривали в комплексе комбинированного применения алтеплазы и дабигатрана. Ни одного случая развития аллергических реакций не зарегистрировано, что может служить критерием безопасности используемого метода лечения. Утверждать это было бы неправомерно ввиду незначительного объема выборки.

Внутричерепные кровоизлияния, имевшие место в одном (1,7%) случае, привели к летальному исходу. Среди неблагоприятных событий наблюдались малые кровотечения, купирование которых не потребовало коррекции проводимой терапии. Макрогематурия, зафиксированная в двух (3,4%) случаях, наблюдалась после установки мочевого катетера. Ее развитие могло быть спровоцировано травматизацией уретры при катетеризации мочевого пузыря. У двух (3,4%) пациентов отмечалась кровоточивость десен в течение одного-двух дней, скорее всего обусловленная проводимой системной тромболитической терапией. Через три месяца после первичной госпитализации был проведен телефонный опрос 36 пациентов, получивших в нашем центре лечение по поводу ТЭЛА. Как показали результаты опроса, рецидивы тромбоэмболии ветвей легочной артерии отсутствовали. Не зарегистрировано ни одного случая развития побочных эффектов дабигатрана, потребовавших его отмены.

32 (88,8%) пациента отмечали дальнейшее уменьшение явлений дыхательной недостаточности, а также отсутствие показаний для повторных госпитализаций. У четырех больных повторные госпитализации были связаны с развитием рецидивирующей пневмонии.

Выводы

Применение алтеплазы в качестве системной тромболитической терапии при ТЭЛА является эффективным и безопасным методом лечения.

Дабигатран, назначаемый после системной тромболитической терапии в отсутствие предшествующей гепаринотерапии, эффективен и безопасен в целях профилактики рецидивов ТЭЛА.

Рекомендации

Системная тромболитическая терапия алтеплазой с последующим применением дабигатрана без предшествующей гепаринотерапии может рассматриваться как метод лечения и профилактики тромбоэмболии ветвей легочной артерии. ☺

Литература

- Oger E. Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. EPI-GETBP Study Group. Groupe d'Etude de la Thrombose de Bretagne Occidentale // *Thromb. Haemost.* 2000. Vol. 83. № 5. P. 657–660.
- Morpurgo M., Schmid C., Mandelli V. Factors influencing the clinical diagnosis of pulmonary embolism: analysis of 229 postmortem cases // *Int. J. Cardiol.* 1998. Vol. 65. Suppl. 1. P. S79–82.
- Goldhaber S.Z., Morpurgo M. Diagnosis, treatment, and prevention of pulmonary embolism. Report of the WHO/International Society and Federation of Cardiology Task Force // *JAMA.* 1992. Vol. 268. № 13. P. 1727–1733.
- Layish D.T., Tapson V.F. Pharmacologic hemodynamic support in massive pulmonary embolism // *Chest.* 1997. Vol. 111. № 1. P. 218–224.
- Goldhaber S.Z., Eriksson H., Kakkar A. et al. Efficacy of dabigatran versus warfarin in patients with acute venous thromboembolism in the presence of thrombophilia: Findings from RE-COVER®, RE-COVER™ II, and RE-MEDY™ // *Vasc. Med.* 2016. Vol. 21. № 6. P. 506–514.
- Jaff M.R., McMurry M.S., Archer S.L. et al. Management of massive and submassive pulmonary embolism, iliofemoral deep vein thrombosis, and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a scientific statement from the American Heart Association // *Circulation.* 2011. Vol. 123. № 16. P. 1788–1830.

Application of a Combination of Alteplase and Dabigatran in Pulmonary Artery Thromboembolism

O.P. Solovyov, PhD, P.Yu. Lopotovsky, PhD, M.G. Glezer, PhD

Regional Vascular Center of Krasnogorsk City Hospital № 1

Contact person: Oleg Petrovich Solovyov, solgo22@yandex.ru

The results of this study confirmed the efficacy and safety of systemic thrombolytic therapy with alteplase followed by dabigatran without previous heparin therapy in patients with pulmonary artery thromboembolism. This combination can be considered as a method of treatment and prevention of this disease.

Key words: pulmonary artery thromboembolism, systemic thrombolytic therapy, alteplase, dabigatran