

Обзоры и лекции

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2021

Овчинников Ю.В.¹, Зеленев М.В.², Половинка В.С.¹, Крюков Е.В.³

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ТРОМБОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ТРОМБОЭМБОЛИИ ЛЕГОЧНЫХ АРТЕРИЙ

¹ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» (филиал) Минобороны России, 107392, Москва, Россия

²ФКУ «Центральный военный клинический госпиталь имени П.В. Мандрыка» Минобороны России, 107014, Москва, Россия

³ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, 194044, Санкт-Петербург, Россия

Концепция тромбоэмболии легочных артерий высокого риска определяет, что верификация окклюзии легочного артериального русла требует проведения таким пациентам срочного восстановления проходимости легочного кровотока. Основным методом лечения тромбоэмболии легочных артерий в настоящее время признана тромболитическая терапия, позволяющая спасти жизнь пациентов, предотвратить развитие хронической постэмболической легочной гипертензии и рецидива тромбоэмболии. В литературном обзоре представлены тромболитические препараты, используемые при лечении тромбоэмболии легочных артерий, описаны показания для проведения тромболитической терапии, сравнительная эффективность и безопасность различных тромболитиков. Описаны основные осложнения тромболитической терапии и затронуты вопросы повышения ее безопасности. Критериями успешности тромболизиса являются ранняя диагностика, точная стратификация риска и адекватное использование реперфузионных средств у больных с тромбоэмболией легочных артерий высокого или промежуточного высокого риска.

Ключевые слова: тромбоэмболия легочных артерий; тромболитическая терапия; тромболизис; тромболитические препараты.

Для цитирования: Овчинников Ю.В., Зеленев М.В., Половинка В.С., Крюков Е.В. Современные аспекты тромболитической терапии тромбоэмболии легочных артерий. *Клиническая медицина*. 2021;99(1):6–14.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-1-6-14>

Для корреспонденции: Овчинников Юрий Викторович — д-р мед. наук, доцент, начальник кафедры терапии неотложных состояний ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» (филиал) Минобороны России; e-mail: ovchinnikov.munkc@mail.ru

Информация об авторах

Овчинников Ю.В. (Ovchinnikov Y.V.), <http://orcid.org/0000-0003-1843-087X>

Ovchinnikov Y.V.¹, Zelenov M.V.², Polovinka V.S.¹, Kryukov E.V.³

PRESENT ASPECTS OF THROMBOLYTIC THERAPY OF PULMONARY ARTERY THROMBOEMBOLISM

¹Military Medical Academy named after S.M. Kirov (Branch) of the Ministry of Defense of Russia, 107392, Moscow, Russia

²Military Medical Academy named after S.M. Kirov of the Ministry of Defense of Russia, 194044, Saint Petersburg, Russia

³Central Military Clinical Hospital named after P.V. Mandryka of the Ministry of Defense of Russia, 107014, Moscow, Russia

The concept of high-risk pulmonary artery embolism determines that verification of the occlusion of the pulmonary arterial bed requires urgent restoration of pulmonary blood flow in such patients. Thrombolytic therapy is currently recognized as the main treatment for pulmonary artery thromboembolism. It can save patients' lives, prevent the development of chronic post embolic pulmonary hypertension and thromboembolism recurrence. The literature review presents thrombolytic medications used in the treatment of pulmonary thromboembolism, describes indications for thrombolytic therapy, comparative efficiency and safety of various thrombolytics. The main complications of thrombolytic therapy are described and the issues of increasing its safety are raised. Criteria for the success of thrombolysis are early diagnosis, accurate risk stratification, and adequate use of reperfusion agents in patients with high-risk or transitionally high-risk of pulmonary embolism.

Key words: pulmonary embolism; thrombolytic therapy; thrombolysis; thrombolytic medications.

For citation: Ovchinnikov Y.V., Zelenov M.V., Polovinka V.S., Kryukov E.V. Present aspects of thrombolytic therapy of pulmonary artery thromboembolism. *Klinicheskaya meditsina*. 2021;99(1):6–14. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-1-6-14>

For correspondence: Yuri V. Ovchinnikov — MD, PhD, DSc, Associate Professor, Head of the Department of Emergency Medicine; e-mail: ovchinnikov.munkc@mail.ru

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), впервые описанная R. Laennec еще в 1819 г., и в XXI веке остается значимой социальной и медицинской проблемой, несмотря на использование современных алгоритмов диагностики, терапевтических и хирургических методов лечения, значительного расширения арсенала используемых лекарственных препаратов [1, 2]. В структуре смертности от сердечно-сосудистых заболеваний ТЭЛА занимает третье место после инфаркта миокарда и инсульта [3–5]. Заболеваемость ТЭЛА в общей популяции составляет от 23 до 160 случаев, а в старших возрастных группах — до 500 случаев на 100 000 населения в год [1–3, 6, 7].

Большинство случаев ТЭЛА возникает в стационарах, при этом 50–70% клинически значимых и 70–80% фатальных ТЭЛА приходится на пациентов терапевтического профиля [8]. Летальность среди пациентов без патогенетической терапии составляет более 30%, а при массивной ТЭЛА достигает 75% [9, 11]. При своевременно начатой терапии летальность может быть снижена до 2–8% [2, 9, 12].

Основными целями лечения ТЭЛА являются спасение жизни пациентов посредством восстановления перфузии легких, предотвращение развития хронической постэмболической легочной гипертензии (ХПЭЛГ) и рецидива ТЭЛА.

В настоящее время лечебная тактика при ТЭЛА определена российскими и международными рекомендациями [1, 2, 7]. Восстановление проходимости легочных артерий осуществляется консервативным (тромболитическая терапия — ТЛТ) или хирургическим методами (хирургическая эмболектomia, катетерная эмболектomia или фрагментация тромба). В большинстве случаев выбор реперфузии остается за тромболитиками. При этом еще в 1988 г. M. Verstrate и соавт. обнаружили, что селективное введение тромболитического препарата не имеет никакого преимущества перед системным тромболизом [13]. Хирургические методы лечения рекомендованы лишь в случае неэффективности ТЛТ или в виде «гибридных» методик [1, 2, 14, 15].

Концепция ТЭЛА высокого риска

К настоящему времени в медицине приняты две классификации ТЭЛА. Классификация Американской ассоциации сердца предполагает следующие виды ТЭЛА:

- массивная — окклюзия тромботическими массами легочного ствола и/или главных легочных артерий (поражение тромботическими массами более 50% легочного артериального русла),
- субмассивная — окклюзия тромботическими массами долевых легочных артерий или многих сегментарных (поражение от 30 до 50% легочного артериального русла) и эмболия мелких ветвей легочных артерий (поражение менее 30% легочного артериального русла) [12, 16].

По классификации Европейского общества кардиологов (ЕОК), основанной на рассчитанном риске смерти (30 дней), выделяют ТЭЛА высокого, промежуточного

(промежуточного высокого и промежуточного низкого) и низкого риска. Состояние высокого риска смерти подтверждается наличием шока или устойчивой артериальной гипотензии, а ТЭЛА низкого риска — при их отсутствии [2]. Кроме оценки риска ранней смерти ТЭЛА, после установления диагноза чрезвычайно важным полагают расчет прогноза заболевания с помощью клинического индекса PESI (Pulmonary Embolism Severity Index) [2, 17]. Верификация ТЭЛА и объем поражения легочного артериального русла тромботическими массами должны определяться и контролироваться в динамике с использованием мультиспиральной компьютерной томографии — ангиопульмонографии (МСКТ-АПГ) [18].

Зачастую выраженность клинических проявлений заболевания не согласуется с тяжестью поражения сосудистого русла: массивная ТЭЛА не всегда соответствует ТЭЛА высокого риска, а субмассивная — ТЭЛА промежуточного риска. Безусловным остается то, что наиболее высокий уровень летальности (более 15%) характерен для пациентов с массивной ТЭЛА.

Ретроспективный анализ лечения ТЭЛА, по данным S.Z. Goldhaber и соавт. [19], привел к необходимости отказаться в выборе тактики ведения больных от понятия «массивности» ТЭЛА, основанного только на количественном содержании тромботических масс в сосудистом русле легких. Было установлено, что выживаемость при ТЭЛА определяется не столько объемом поражения, сколько резервами сердечно-сосудистой системы и ее способностью компенсировать возникающие гемодинамические расстройства. Основываясь на данных критериях, A. Torbicki и соавт. [20] было предложено понятие ТЭЛА-ассоциированного риска смерти.

Концепция ТЭЛА высокого риска определяет, что верификация окклюзии легочного артериального русла требует проведения таким пациентам срочного восстановления проходимости легочного кровотока медикаментозным и/или хирургическим способом [1, 2, 12, 21].

Медикаментозный тромболизис позволяет в кратчайшее время произвести растворение тромба, он наиболее прост и доступен в использовании [22, 23]. В 1964 г. N. Browse и D. James [24] впервые описали положительные результаты применения тромболизиса стрептокиназой у больных ТЭЛА. Физическое растворение тромба, обтурирующего ветви легочных артерий, приводит к предотвращению развития нарастающей правожелудочковой недостаточности и уменьшению высвобождения различных нейрогуморальных факторов, способствующих усилению легочной гипертензии. Терапевтическое «окно», позволяющее проводить эффективную тромболитическую терапию у больных ТЭЛА, составляет до 14 сут от дебюта заболевания [22].

Международные исследования обнаружили высокую эффективность системной ТЛТ при ТЭЛА: получен выраженный клинический эффект, максимально быстро происходило восстановление кровотока в окклюзированной легочной артерии, уменьшались легочная гипертензия и постнагрузка на ПЖ в первые часы проведения ТЛТ, снижались смертность от ТЭЛА, количество

рецидивов легочной эмболии и необходимость проведения эмболектomie, улучшалось качество жизни вследствие снижения частоты развития ХПЭЛГ, уменьшалась стоимость терапии из-за быстрого и полноценного лечения. Однако эти же исследования показали, что проведение ТЛТ у больных с ТЭЛА по сравнению с пациентами, получавшими нефракционированный гепарин (НФГ), приводит к увеличению количества серьезных кровотечений, которые могли приводить к летальным исходам [25, 26].

Тромболитические препараты в лечении ТЭЛА

Общий механизм действия доступных в настоящее время тромболитических препаратов заключается в конвертировании неактивного профермента плазминогена в активный фермент плазмин [27].

Плазмин обладает относительно низкой специфичностью действия и может вызывать деградацию не только фибрина, но также любого другого белка, имеющего аргинин-лизиновую связь, в т.ч. фибриногена. Такое разрушение фибрина и фибриногена под влиянием плазмينا может вызвать системный фибринолиз и серьезные кровотечения, поэтому были предприняты попытки создать тромболитический препарат, который приводил бы только к образованию плазмينا непосредственно на поверхности молекулы фибрина, находящегося в составе сгустка (фибринспецифичный препарат). Плазмин, связанный с фибрином, защищен от действия α_2 -антиплазмина и, следовательно, может разрушать фибрин, входящий в состав тромба.

Процесс растворения тромбов (фибринолиз) активируется двумя путями. Внешний путь активации является основным и запускается активаторами тканевого типа, выделяемыми из сосудистой стенки, тканей и форменных элементов крови; к ним относятся тканевый активатор плазминогена (ТАП) и активатор урокиназного типа. Их интенсивный выброс происходит при острых закупорках сосудов, под действием травм, физических нагрузок, вазоактивных веществ и т.д. Внутренний путь активации плазминогена запускается активным XII фактором в комплексе с высокомолекулярным кининогеном и калликреином [6, 10].

Тромболитические препараты представлены двумя классами: непрямыми активаторами плазминогена — фибриннеспецифические (ФНС) активаторы: стрептокиназа, урокиназа; и прямыми (фибринспецифические (ФС)), которые активируют плазминоген непосредственно, — препараты тканевого активатора плазминогена (ТАП): алтеплаза, тенектеплаза, ретеплаза, проурокиназа рекомбинантная [6, 10, 22].

Стрептокиназа образует комплекс с плазминогеном, обнажая его активный центр и переводя его в плазмин, обладающий фибринолитическими свойствами [27]. Образование комплексов «стрептокиназа–плазминоген» активирует в равной степени плазминоген, связанный с фибрином (в тромбе), и плазминоген, циркулирующий в крови, что является существенным недостатком препарата. При этом свободный плазмин, образующийся при

внутривенном введении стрептокиназы, инактивируется α_2 -антиплазмином, что приводит к снижению фибринолитического потенциала крови. Стрептокиназа, являясь стрептококковым белком с выраженными антигенными свойствами, может провоцировать аллергические реакции, развивающиеся в 10% случаев, иногда — анафилактический шок. Такие антигенные свойства препарата зачастую требуют дополнительного введения стероидов и не позволяют его использовать повторно [28].

Урокиназа непосредственно превращает плазминоген в плазмин независимо от присутствия фибрина. Важным качеством данного препарата является его хорошая биологическая совместимость, так как он не обладает антигенными свойствами и не вызывает аллергические реакции.

Основным недостатком ФНС-препаратов (стрептокиназы и урокиназы) являются многочисленные осложнения, наиболее опасные из которых — кровотечения. Кроме того, плазминемию, вызванная введением тромболитических препаратов, обуславливает повышение в крови продуктов деградации фибрина, что может стать пусковым фактором для нового тромбообразования. Системно снижается концентрация фибриногена и других факторов свертывания. При введении стрептокиназы возможно усугубление артериальной гипотензии [27].

Тканевой активатор плазминогена (ТАП) — это молекула, образующаяся в клетках сосудистого эндотелия. Для клинического применения в 1980-е годы ТАП начали производить с помощью рекомбинантных ДНК-технологий (ФС-препарат алтеплаза).

Алтеплаза и ее производные приводят к активации плазминогена, связанного только с фибрином. В связи с этим действие алтеплазы, кроме специфичности к тромбу, не приводит к понижению уровня фибриногена, в отличие от стрептокиназы, что теоретически способствует снижению количества геморрагических осложнений. Помимо этого, отсутствие антигенных свойств позволяет использовать эти препараты неоднократно, в том числе после проведенной ранее терапии стрептокиназой. Период полувыведения препарата составляет 4–8 мин.

Дальнейшая разработка лекарственных средств для ТЛТ была направлена на создание новых препаратов и на изменение функции и фармакокинетических свойств уже существующих тромболитиков. Новые препараты должны иметь более длительный период полувыведения, более высокую ферментативную активность, обладать способностью создания высокой концентрации локально в области тромба, быть резистентными к ингибиторам протеаз в плазме [27].

Тенектеплаза — мутантная форма алтеплазы, наделенная повышенной фибринспецифичностью, увеличенным временем полувыведения (20–24 мин) и устойчивостью к ингибитору активатора плазминогена первого типа (PAI-1) по сравнению с естественным ТАП. Полученные свойства тенектеплазы позволяют применять ее в виде однократного внутривенного болюсного введения [27].

Проурокиназа рекомбинантная (пуролаза) — отечественный тромболитический препарат, разработанный

Российским кардиологическим научно-производственным комплексом Министерства здравоохранения Российской Федерации и научно-производственным предприятием «Техноген» (Россия) в 2000 г. Действующим веществом рекомбинантной проурокиназы является модифицированная молекула нативной проурокиназы, что привело к удлинению периода полувыведения препарата с 9 до 30–42 мин. Данный препарат специфически взаимодействует с фибринсвязанным плазминогеном в зоне тромбообразования, селективно переводя его в активный плазмин, и характеризуется отсутствием антигенных свойств, что также позволяет использовать его неоднократно [29, 30].

Показания для ТЛТ при ТЭЛА

Расчет риска смерти при ТЭЛА является решающим этапом определения стратегии лечения. ТЭЛА высокого риска в первую очередь предполагает наличие шока или системной гипотензии. Именно у больных с шоком впервые была доказана максимальная польза от проведения ТЛТ. Все остальные легочные эмболии рассматривались как немассивные; таким больным ТЛТ не была показана [31].

По данным регистра ICOPER, в подгруппе пациентов, у которых на момент поступления в стационар регистрировалось артериальное давление (АД) < 90 мм рт. ст., 3-месячная летальность составила 52,4% у пациентов, которым проводилась терапия антикоагулянтами, и 46,3% у пациентов, которым проводилась ТЛТ, против 14,7 и 21% в аналогичных подгруппах пациентов с отсутствием гипотензии [19].

Однако более половины пациентов с массивной ТЭЛА не получают ТЛТ вследствие различных противопоказаний [32]. Дополнительный анализ регистра ICOPER показал, что ТЛТ не проводилась у 2/3 больных с массивной ТЭЛА. Назначение ТЛТ и антикоагулянтов оставалось на усмотрение лечащего врача, и в большинстве случаев ТЛТ проводилась только у больных с необратимым кардиогенным шоком [33].

В ходе исследований MAPPET-1 и MAPPET-2 (Management Strategy and Prognosis Investigation of Pulmonary Registry), включавших 1001 больного с ТЭЛА, у которых имелись признаки дисфункции ПЖ по данным ЭхоКГ, 30-дневная летальность у больных с ТЭЛА без шока на фоне терапии антикоагулянтами составила 9,6 и 4,7% — у пациентов, которым проведена ТЛТ [34].

Данные исследования, включавшие пациентов с дисфункцией правых отделов сердца, показали, что при использовании алтеплазы отмечено достоверное снижение внутригоспитальной смертности на 50% и значительное уменьшение количества больных, которые нуждались в повторном тромболизисе. Особенность данного исследования заключалась в том, что была выделена подгруппа пациентов ($n = 719$) с нормальным АД, которым также проводилась ТЛТ [35].

В исследование MAPPET-3 включались только гемодинамически стабильные больные с развитием легоч-

ной гипертензии и дисфункцией правых отделов сердца ($n = 256$), которым проводилась ТЛТ или лечение НФГ. Внутригоспитальная смертность при использовании ТЛТ и НФГ отличалась незначительно (3,4% в группе ТЛТ, 2,2% в группе НФГ). В то же время, оценивая общее количество первичных точек (необходимость другого вида лечения — введение катехоламинов, эндотрахеальная интубация, хирургическое вмешательство, повторная ТЛТ), при использовании ТЛТ значительно уменьшалась необходимость другого вида лечения — в 2,5 раза, а повторного тромболизиса — более чем 3 раза. Данное исследование показало, что с точки зрения улучшения клинической картины гемодинамически стабильных больных ТЭЛА проведение ТЛТ оправданно [31].

Итогом анализа регистров ICOPER, MAPPET, RIETE, EMPEROR стали разработка и внедрение в клиническую практику шкал прогнозирования неблагоприятного исхода, наиболее изученной из которых является шкала PESI [36].

Представленный в 2004 г. метаанализ, выполненный S. Wan и соавт. [37], суммировавшими данные 11 рандомизированных исследований, которые включали 748 больных, показал, что летальность у пациентов с массивной ТЭЛА, сопровождавшейся нарушениями гемодинамики, превышает 30%. Именно у данной группы больных ТЛТ продемонстрировала существенное снижение летальности. У больных с немассивной ТЭЛА и стабильной гемодинамикой значимых различий в количестве смертельных исходов и рецидивов ТЭЛА между группами, получавшими ТЛТ или терапию антикоагулянтами, не выявлено.

В отношении больных с массивной ТЭЛА и стабильной гемодинамикой преимущество ТЛТ с точки зрения снижения смертности длительное время оставалось неясным [26]. Доля таких больных ТЭЛА достигает 40%. Как правило, это пациенты молодого возраста без какой-либо патологии сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Даже если они не погибают от ТЭЛА, без ТЛТ у них происходит формирование тяжелой ХПЭЛГ, которая может привести к смерти в течение 3–5 лет [10]. По данным W. Kasper и соавт. [38], летальность при таком поражении легочного русла составляет от 8 до 13%, частота развития тяжелой ХПЭЛГ повышается в 3 раза и значительно снижается выживаемость в течение 5 лет.

В ряде случаев у пациентов этой группы регистрируется повышение маркеров миокардиального повреждения (в первую очередь сердечных тропонинов), что при наличии дисфункции правых камер сердца ассоциируется с неблагоприятным прогнозом и служит в пользу проведения ТЛТ у этих пациентов [31, 39, 40].

Результаты проведенного G. Meyer и соавт. (2014) исследования PEITO, включившего более 1000 больных с ТЭЛА, имевших повышение уровня кардиоспецифических маркеров и дисфункцию ПЖ при отсутствии шока и гипотонии, существенно дополнили имеющиеся данные, что нашло отражение в обновленных рекомендациях (ЕОК), посвященных проблеме ТЭЛА [2, 41, 42]. ТЛТ тенектеплазой привела к снижению частоты деком-

пенсации гемодинамики в течение ближайших 7 дней с 5 до 1,6%. Однако было зарегистрировано пятикратное (а у лиц старше 75 лет — двадцатикратное) увеличение частоты крупных кровотечений в течение того же периода времени. При этом расхождения кривых выживаемости больных в группах ТЛТ и НФГ не произошло при длительном (до нескольких лет) сроке наблюдения [42].

Данные результаты были подтверждены в метаанализе, объединившем около 2000 больных из группы среднего риска [43]. Проведение ТЛТ позволило предотвратить одну смерть на 65 процедур, однако при этом выявлено примерно четыре случая крупных кровотечений, включая внутричерепные.

Таким образом, в настоящее время применение ТЛТ у пациентов с ТЭЛА высокого риска считается показанным в следующих клинических случаях:

- 1) остановка работы сердца, требующая реанимации, вследствие ТЭЛА;
- 2) доказательства наличия или прогрессирующего течения циркуляторной и респираторной недостаточности — обструктивный шок в любых его фазах (гипотония менее 90 мм рт. ст. или потребность в вазопрессорах для поддержания САД более 90 мм рт. ст. при условии отсутствия дефицита объема в сочетании с признаками гипоперфузии органов-мишеней) или стойкая гипотония (САД < 90 мм рт. ст. или падение САД на 40 мм рт. ст. от исходного как минимум на 15 минут при условии отсутствия иных причин для гипотонии — новый эпизод аритмии, сепсис, гиповолемия);
- 3) доказательства средней степени тяжести — тяжелой степени дисфункции ПЖ. Доказательства дисфункции ПЖ включают в себя: любые виды гипокинезов ПЖ по ЭхоКГ, признак Макконнелла (локальный гипокинез средней трети ПЖ с нормальной кинетикой верхушки), смещение межжелудочковой перегородки влево, систолическое давление в легочной артерии > 40 мм рт. ст. или значимое повышение биомаркеров (тропонин выше верхней границы нормы) [2].

M.R. Jaff в 2011 г. [7] рекомендовал еще один критерий, уточняющий степень риска и влияющий на выбор лечебной тактики, — это выраженность дыхательной недостаточности. Последняя определяется по объективным и субъективным признакам, к которым относятся: сатурация кислорода артериальной крови < 95% с индексом Borg > 8 и ментальные нарушения. Индекс Borg — это субъективная оценка больным тяжести дыхательных расстройств: 0 соответствует отсутствию нарушения дыхания, 10 — ощущению смертельного удушья.

Большинство научных обществ едины во мнении, что немедленная реперфузионная терапия с применением ТЛТ показана малой группе больных с массивной ТЭЛА или ТЭЛА высокого риска, у которых отмечаются устойчивая артериальная гипотензия или шок [44]. Ранняя ТЛТ у больных с нестабильной гемодинамикой способствует улучшению выживаемости этих больных, а противопоказания к ее проведению являются в основном относительными [6, 10, 19, 38, 45]. Использование ТЛТ у явно стабильных больных с субмассивной ТЭЛА

или ТЭЛА промежуточного риска не рекомендуется до наступления гемодинамической декомпенсации или коллапса, развивающихся во время терапии НФГ [46]. Необходимо проведение дополнительных исследований для улучшения научного понимания в отношении применения тромболитической терапии у гемодинамически стабильных больных [47].

Сравнительная эффективность и безопасность различных тромболитиков

Объединенных данных о сравнительной эффективности и безопасности различных тромболитических препаратов на сегодняшний день нет. S.Z. Goldhaber и соавт. [48] в 1988 г. показали преимущество инфузии 100 мг алтеплазы в течение 2 ч по сравнению с 24-часовой инфузией урокиназы у пациентов с массивной ТЭЛА ($n = 45$): в течение 3 ч достоверно больше лизированы тромботические массы, инфузию урокиназы прекращали досрочно из-за кровотечений (чаще после 18 ч инфузии).

G. Meyer и соавт. [49] в 1992 г. сравнивали инфузию урокиназы в течение 24 ч и введение 100 мг алтеплазы в течение 2 ч ($n = 63$). В первые 2–3 ч значительно больше снизилось давление в легочной артерии в группе алтеплазы. К концу первых суток разницы по снижению давления в легочной артерии в обеих группах не отмечено, также сходными оказались результаты по существенным кровотечениям.

N. Meneveau и соавт. [50] в 1997 г. сравнили результаты лечения пациентов с массивной ТЭЛА при введении 100 мг алтеплазы в течение 2 ч и инфузии стрептокиназы в течение 12 ч ($n = 50$). Эффект на алтеплазе был более быстрый, через 12 ч существенной разницы в гемодинамике на уровне правых отделов сердца не отмечено, через 24–48 ч отмечено одинаковое уменьшение тромботических масс, существенной разницы по кровотечениям в обеих группах не отмечалось.

Эти же авторы (N. Meneveau и соавт., 1998) оценили результаты лечения пациентов с массивной ТЭЛА при введении 100 мг алтеплазы в течение 2 ч и инфузии стрептокиназы в течение 2 ч ($n = 66$). Через 1 ч выявлено уменьшение легочного сопротивления, более выраженное на фоне введения алтеплазы, после 2 ч инфузии отличий не отмечено, разницы в исходах в обеих группах в течение года не отмечено [51].

Наличие множественных геморрагических осложнений в виде больших кровотечений стимулировало к созданию нескольких схем введения тромболитиков. M. Levine и соавт. [52] предложили болюсное введение алтеплазы при массивной ТЭЛА, доказав высокую эффективность тромболитика при ускоренном введении по сравнению с гепаринотерапией. Однако исследования J.E. Dalen и соавт. [53] (1997) не выявили преимуществ ТАП перед урокиназой в лечении ТЭЛА.

Работы S.Z. Goldhaber и соавт. (1994) ($n = 87$) и H. Sors и соавт. (1994) ($n = 53$), сравнивающие болюсное и двух-часовое введение алтеплазы, не выявили существенной разницы по эффективности каждой из схем, при этом не было получено преимуществ редуцированных доз ал-

теплазы (50 мг) в снижении больших и внутрисердечных кровотечений [54, 55].

Первое рандомизированное исследование, сравнивающее НФГ с алтеплазой у нормотензивных больных с подтвержденной острой ТЭЛА ($n = 256$) и дисфункцией ПЖ или легочной гипертензией, выявило, что при ТЛТ снижалась частота случаев, требующих усиления терапии (с 24,6 до 10,2 %; $p = 0,004$) без увеличения летальности [56]. По результатам данного исследования сделан вывод о том, что ТЛТ может быть предпочтительнее у стабильных пациентов с острой субмассивной тромбоэмболией легочной артерии по сравнению с терапией антикоагулянтами у пациентов с низким риском геморрагических осложнений [56].

Наличие наибольшей доказательной базы в итоге утвердило алтеплазу в лидирующей строчке международных рекомендаций по лечению ТЭЛА [57].

Первое рандомизированное исследование с применением тенектеплазы у больных ТЭЛА с признаками дисфункции правого желудочка показало, что однократное введение тенектеплазы приводило к достоверному улучшению функции ПЖ [58]. Исследования тенектеплазы против алтеплазы при массивной ТЭЛА показали аналогичные результаты в плане влияния на гемодинамические параметры [59].

В последующие годы большой объем работы проводился при тестировании тенектеплазы в сравнении с НФГ у пациентов с ТЭЛА промежуточного риска [60, 61]. В настоящее время эти агенты одобрены для использования в терапии ТЭЛА [2].

Пути повышения безопасности ТЛТ

ТЛТ является небезопасной процедурой и не всегда благополучно проходит даже у «соматически неотяженных» больных с минимальным риском кровотечения [62].

Основным осложнением при проведении ТЛТ у пациентов с ТЭЛА является развитие различных по локализации и интенсивности кровотечений, в первую очередь так называемых «больших» кровотечений (кровотечения, требующие проведения гемотрансфузии и/или хирургического пособия) и внутрисердечных кровотечений (наиболее грозное проявление — геморрагический инсульт (ГИ), являющийся следствием реактивной посттромботической гипокоагуляции), приводящие в абсолютном большинстве случаев к инвалидизации или смерти больного [63].

По данным регистра ICOPER, в котором анализировались общемировые данные, частота ГИ составила 3,0% [19].

При метаанализе 9 исследований, в которых оценивалась безопасность применения ТЛТ и лечения только антикоагулянтами, выявлено соотношение «больших» кровотечений 12,9:8,6% [64]. Геморрагические осложнения происходят с частотой от 2,5 до 30% и выше. Меньшая частота «больших» кровотечений встречается при использовании ФНС-препаратов — 0,3–14,3%, в то время как при применении ФС-препаратов она составляет 2,2–26,7% [64].

Большинство кровотечений после ТЛТ возникают из мест пункций вен и полученных ранее микротравм (мягкие ткани, десны и др.). Такие кровотечения, как правило, не требуют дополнительного лечения и никак не влияют на тактику ведения больного и на прогноз [62].

P. Stein и соавт. [63], проанализировав истории болезни 2 237 600 пациентов с ТЭЛА, находившихся на лечении с 1998 г. по 2008 г. в США, установили, что частота ГИ среди больных, которым проводилась ТЛТ, составила 0,9%. Распространенность ГИ была меньше у лиц моложе 65 лет и без заболеваний почек — 0,5%; у более пожилых больных и при наличии заболеваний почек — 1,4%. Авторы констатировали, что причина ГИ у больных с ТЭЛА, которые получают ТЛТ, является многофакторной и связана с коморбидностью и возрастом [63].

В другом метаанализе, проведенном T. Capstick и соавт. [65], выявлено сходство показателей летальности при проведении ТЛТ различными препаратами, но структура смертности при этом различалась. При лечении ФС-препаратами летальность от ТЭЛА была несколько ниже, но встречалось больше фатальных кровотечений и рецидивов ТЭЛА, чем при использовании ФНС-препаратов, что нивелирует эффективность тромболизиса этой группой тромболитиков.

При попытке найти наиболее значимые предикторы безопасности ТЛТ статистически значимым критерием признан только возраст больного старше 65 лет с максимальной частотой ГИ у больных старше 75 лет. Таким образом, основными факторами риска геморрагических осложнений являются возраст, черная раса, женский пол, перенесенный инсульт, низкий вес (менее 65 кг для женщин и 80 кг для мужчин), прием непрямых антикоагулянтов или коагулопатии с МНО > 4,0, применение ТАП (по сравнению со стрептокиназой) [63].

Исследования с использованием сниженных («промежуточных») доз алтеплазы с целью попытки снижения геморрагических осложнений не показали достаточного эффекта от проведенной ТЛТ. Лечение половинной дозой ассоциировалось с более высокой частотой интенсификации терапии, обусловленной в основном необходимостью применения повторного тромболизиса или катетерной фрагментации тромба [66]. В связи с этим уменьшение дозы препарата не рекомендовано даже при высоком риске геморрагических осложнений [67–69].

Заключение

В настоящее время общепризнанной стратегией снижения риска геморрагических осложнений является стандартизация доз тромболитика и использование периферического венозного метода введения (вместо катетерно-направленного тромболизиса), неинвазивных методик обследования (ЭхоКГ, МСКТ-АПГ) [43].

Получено достаточно данных, показывающих эффективность алтеплазы и других фибринспецифичных препаратов перед стрептокиназой, при этом отечественный препарат проурокиназа рекомбинантная не уступает по своей эффективности алтеплазе [70].

Своевременный диагноз, точная стратификация риска и адекватное использование реперфузионных методов, единый подход к ведению таких пациентов являются решающими мероприятиями, обеспечивающими ранний максимально возможный благоприятный исход у больных с ТЭЛА высокого или промежуточного высокого риска.

В связи с этим алгоритм принятия решения по выбору реперфузии при ТЭЛА должен включать мультидисциплинарный подход, что эффективно реализуется в многопрофильном стационаре, имеющем круглосуточную кардиологическую службу, сердечно-сосудистую хирургию и анестезиологию-реанимацию.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Бокерия Л.А., Затевахин И.И., Кириенко А.И. и др. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению, профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболий. *Флебология*. 2015;9(4/2):4–46. [Bokeria L.A., Zatevakhin I.I., Kirienko A.I. et al. Russian clinical recommendations on diagnosis, treatment, prevention of venous thromboembolic complications. *Flebology*. 2015;9(4/2):4–46. (in Russian)]
- Konstantinides S.V., 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): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2020;41(4):543–603. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz405>
- Martinez C., Cohen A.T., Bamber L., Rietbrock S. Epidemiology of first and recurrent venous thromboembolism: a population-based cohort study in patients without active cancer. *Thromb. Haemost.* 2014;112(2):255–263.
- Wong P., Baglin T. Epidemiology, risk factors and sequelae of venous thromboembolism. *Phlebology*. 2012;27(2–11).
- Бойцов С.А., Деев А.Д., Шальнова С.А. Смертность и факторы риска неинфекционных заболеваний в России: особенности, динамика, прогноз. *Терапевтический архив*. 2017;89(1):5–13. [Boytsov S.A., Deev A.D., Shalnova S.A. Mortality and Risk Factors of Noncommunicable Diseases in Russia: Features, Dynamics, Prognosis. *Therapeutic Archive*. 2017;89(1):5–13. (in Russian)]
- Бокарев И.Н. Венозный тромбоз и тромбоз легочной артерии / И.Н. Бокарев, Л.В. Попова. 2-е изд. Москва: МИА, 2013. 512 с. [Bokarev I.N. Venous thromboembolism and pulmonary embolism / I.N. Bokarev, L.V. Popova. 2nd ed. Moscow: MIA, 2013. 512 s. (in Russian)]
- Jaff M.R., McMurry M.S., Archer S.L. et al. Management of massive and submassive pulmonary embolism, iliofemoral deep vein thrombosis, and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123(16):1788–1830.
- Alikhan R., Peters F., Wilmott R., Cohen A.T. Fatal pulmonary embolism in hospitalised patients: a necropsy review. *J. Clin. Pathol.* 2004;57:1254–1257.
- Turetz M., Sideris A.T., Friedman O.A. et al. Epidemiology, pathophysiology, and natural history of pulmonary embolism. *Semin. Intervent. Radiol.* 2018;35(2):92–98.
- Кириенко А.И., Андрияшкин В.В., Леонтьев С.Г. и др. Тромбоз легочной артерии. *Кардиология: национальное руководство*. Под ред. Е.В. Шляхто. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015;34:712–722. [Kirienko A.I., Andriyashkin V.V., Leontiev S.G. et al. Pulmonary embolism. *Cardiology: national guidance*. Edited by E.V. Shlyakhto. 2nd, re-2 and additional. M.: GEOTAR-Media, 2015;34:712–722. (in Russian)]
- Злочевский П.М. Тромбоз легочной артерии. М.: Медицина, 1978:128. [Zlochevsky P.M. Thromboembolism of the pulmonary artery. M.: Medicine, 1978:128 s. (in Russian)]
- Jaff M.R., McMurry M.S., Archer S.L. et al. Management of massive and submassive pulmonary embolism, iliofemoral deep vein thrombosis, and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123(16):1788–1830.
- Verstraete M., Miller G.A., Bounameaux H. et al. Intravenous and intrapulmonary recombinant tissue-type plasminogen activator in the treatment of acute massive pulmonary embolism. *Circulation*. 1998;77:353–360.
- Jaber W.A., Fong P.P., Weisz G. et al. Acute pulmonary embolism: with an emphasis on an interventional approach. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2016;67(8):991–1002.
- Ватулин Н.Т., Тарадин Г.Г., Канишева И.В. и др. Роль интервенционных методов в лечении острой легочной эмболии. *Архив внутренней медицины*. 2018;5:346–360. [Vatutin N.T., Taradin G.G., Kanisheva I.V. et al. The role of interventional methods in the treatment of acute pulmonary embolism. *Archive of Internal Medicine*. 2018;5:346–360. (in Russian)]
- Corrigan D., Prucnal C., Kabrhel C. Pulmonary embolism: the diagnosis, risk-stratification, treatment and disposition of emergency department patients. *Clin. Exp. Emerg. Med.* 2016;3(3):117–125. DOI: 10.15441/ceem.16.146.
- Jiménez D., Aujesky D., Moores L. et al. RIETE Investigators. Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Arch. Intern. Med.* 2010;170(15):1383–9. DOI: 10.1001/archinternmed.2010.199
- De Gregorio M.A., Guirola J.A., Lahuerta C. et al. Interventional radiology treatment for pulmonary embolism. *World J. Radiol.* 2017;9(7):295–303.
- Goldhaber S.Z., Visani L., De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet*. 1999;353(9162):1386–1389.
- Torbicki A., Perrier A., Konstantinides S. et al. ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). 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. *Eur. Heart J.* 2008;29:2276–2315.
- Хубулава Г.Г., Садовой С.В., Гаврилов Е.К. Современные тенденции в хирургическом лечении массивной тромбозии легочной артерии (обзор литературы). *Вестник хирургии имени И.И. Грекова*. 2019;178(6):66–70. [Khubulava G.G., Sadovaya S.V., Gavrilov E.K. Contemporary trends in surgical treatment of massive pulmonary embolism (literature review). *Herald of surgery named after I.I. Grekov*. 2019;178(6):66–70. (in Russian)]. <https://doi.org/10.24884/0042-4625-2019-178-6-66-70>
- Murphy E., Lababidi A., Reddy R. et al. The role of thrombolytic therapy for patients with a submassive pulmonary embolism. *Cureus*. 2018;10(6):e2814. DOI: 10.7759/cureus.2814
- Никитина О.В., Михайлов И.П., Кудряшова Н.Е. и др. Тромболитическая и антикоагулянтная терапия при тромбозии легочной артерии: влияние на легочную перфузию (часть 2). *Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь*. 2018;7(2):134–143. [Nikitina O.V., Mikhailov I.P., Kudryashova N.E., et al. Thrombolytic and anticoagulant therapy for pulmonary embolism: effect on pulmonary perfusion (part 2). *The magazine by N.V. Sklifosovsky Emergency Medical Care*. 2018;7(2):134–143. (in Russian)]. DOI: 10.23934/2223-9022-2018-7-2-134-143
- Browne N.L., James D.C. Streptokinase and pulmonary embolism. *Lancet*. 1964;2:1039–1043.
- Konstantinides S., Geibel A., Olschewski M. et al. Association between thrombolytic treatment and the prognosis of hemodynamically stable patients with major pulmonary embolism: results of a multicenter registry. *Circulation*. 1997;96:882–888.
- Hao Q., Dong B.R., Yue J. et al. Thrombolytic therapy for pulmonary embolism. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015;9. [Electronic resource] URL: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/DOI:10.1002/14651858.CD004437.pub4/full>
- Leopold J.A., Loscalzo J. Pharmacology of thrombolytic agents. *Thrombosis and Hemorrhage*. J. Loscalzo, A.I. Shafer. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2003:949–977.

28. Toquero J., Silva L. Allergic reaction to streptokinase. *Revista española de cardiología*. 2001;54(10):1225.
29. Труханова И.Г. Опыт применения проурокиназы рекомбинантной на догоспитальном этапе у больных острым коронарным синдромом. *Клиническая фармакология и терапия*. 2010;3:60–65. [Trukhanova I.G. Experience of the application of prourokinase recombinant at the pre-hospital stage in patients with acute coronary syndrome. *Clinical pharmacology and therapy*. 2010;3:60–65. (in Russian)]
30. Караськов А.М., Карпенко А.А., Чернявский А.М. и др. *Тромболитическая терапия тромбоэмболии легочных артерий рекомбинантным активатором плазминогена урокиназного типа Пулолазой: медицинская технология: ФС № 2011/104 от 12.05.2011*. Новосибирск, 2010:16. [Karaskov A.M., Karpenko A.A., Chernyavsky A.M. et al. *Thrombolytic therapy of pulmonary embolism pulmonary artery recombinant activator plasminogen lessonsonazo type Purolaza: medical technology: FS № 2011/104 of 12.05.2011*. Novosibirsk, 2010:16. (in Russian)]
31. Konstantinides S., Geibel A., Heusel G. et al. Management Strategies and Prognosis of Pulmonary Embolism-3 Trial Investigators. Heparin plus alteplase compared with heparin alone in patients with submassive pulmonary embolism. *N. Engl. J. Med.* 2002;347(15):1143–50.
32. Virk H.U.H., Chatterjee S., Sardar P. et al. Systemic thrombolysis for pulmonary embolism: evidence, patient selection, and protocols for management. *Interv. Cardiol. Clin.* 2018;7(1):71–80. DOI: 10.1016/j.iccl.2017.08.001.
33. Kucher N., Goldhaber S.Z. Management of massive pulmonary embolism. *Circulation*. 2005;112:28–32.
34. Konstantinides S., Geibel A., Olschewski M. et al. Association between thrombolytic treatment and the prognosis of hemodynamically stable patients with major pulmonary embolism: results of a multicenter registry. *Circulation*. 1997;96:882–888.
35. 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(15):1143–1150.
36. Righini M., Roy P.M., Meyer G. et al. The Simplified Pulmonary Embolism Severity Index (PESI): validation of a clinical prognostic model for pulmonary embolism. *J. Thromb. Haemost.* 2011;9(10):2115–2117.
37. Wan S., Quinlan D.J., Agnelli G., Eikelboom J.W. Thrombolysis compared with heparin for the initial treatment of pulmonary embolism: meta-analysis of the randomized controlled trials. *Circulation*. 2004;110(6):744–749.
38. Kasper W., Konstantinides S., Geibel A. et al. Management Strategies and Determinants of Outcome in Acute Major Pulmonary Embolism: results of a multicenter registry (MAPPET). *J. Am. Coll. Cardiol.* 1997;30:1165–1171.
39. Tapson V.F. Acute pulmonary embolism. *N. Engl. J. Med.* 2008;358(10):1037–1052.
40. Wan S., Quinlan D.J., Agnelli G., Eikelboom J.W. Thrombolysis compared with heparin for the initial treatment of pulmonary embolism: meta-analysis of the randomized controlled trials. *Circulation*. 2004;110(6):744–749.
41. Becattini C., Agnelli G., Lankeit M. et al. Acute pulmonary embolism: mortality prediction by the 2014 European Society of Cardiology risk stratification model. *Eur. Respir. J.* 2016;48(3):780–6. DOI: 10.1183/13993003.00024-2016
42. Meyer G., Vicaut E., Danays T. et al. PEITHO Investigators. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N. Engl. J. Med.* 2014;370(15):1402–11. DOI: 10.1056/NEJMoa1302097
43. Chatterjee S., Chakraborty A., Weinberg I. et al. Thrombolysis for pulmonary embolism and risk of all-cause mortality, major bleeding, and intracranial hemorrhage: a meta-analysis. *JAMA*. 2014;311(23):2414–2421. DOI: 10.1001/jama.2014.5990
44. Konstantinides S.V., Barco S. Systemic thrombolytic therapy for acute pulmonary embolism: who is a candidate? *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2017;38(1):56–65. DOI: 10.1055/s-0036-1597560
45. Newman D.H., Greenwalk I., Callaway C.W. Cardiac arrest and the role of thrombolytic agents. *Ann. Emerg. Med.* 2000;35(5):472–80.
46. Konstantinides S.V., Barco S. Systemic thrombolytic therapy for acute pulmonary embolism: who is a candidate? *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2017;38(1):56–65. DOI: 10.1055/s-0036-1597560
47. Miranda C.H. Use of thrombolytic agents in the treatment of acute pulmonary thromboembolism: things are not as simple as you might think. *J. Bras Pneumol.* 2019;45(1):e20180297. DOI: 10.1590/1806-3713/e20180297
48. Goldhaber S.Z., Kessler C.M., Heit J. et al. Randomised controlled trial of recombinant tissue plasminogen activator versus urokinase in the treatment of acute pulmonary embolism. *Lancet*. 1988;2(8606):293–298.
49. Meyer G., Sors H., Charbonnier B. et al. Effects of intravenous urokinase versus alteplase on total pulmonary resistance in acute massive pulmonary embolism: a European multicenter double-blind trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1992;19:239–245.
50. Meneveau N., Schiele F., Vuilleminot A. Streptokinase vs alteplase in massive pulmonary embolism. A randomized trial assessing right heart haemodynamics and pulmonary vascular obstruction. *Eur. Heart J.* 1997;18:1141–1148.
51. Meneveau N., Schiele F., Metz D. Comparative efficacy of a two-hour regimen of streptokinase versus alteplase in acute massive pulmonary embolism: immediate clinical and hemodynamic outcome and one-year follow-up. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998;31:1057–1063.
52. Levine M., Hirsh J., Weitz J. et al. A randomised trial of a single bolus dosage regimen of recombinant tissue plasminogen activator in patients with acute pulmonary embolism. *Chest*. 1990;98:1473–1479.
53. Dalen J.E., Alpert J.S., Hirsh J. Thrombolytic therapy for pulmonary embolism: is it effective? Is it safe? When is it indicated? *Arch. Intern. Med.* 1997;157:2250–2256.
54. Goldhaber S.Z., Agnelli G., Levine M.N. Reduced dose bolus alteplase vs conventional alteplase infusion for pulmonary embolism thrombolysis: an international multicenter randomized trial. *Chest*. 1994;106:718–724.
55. Sors H., Pacouret G., Azarian R. et al. Hemodynamic effects of bolus vs 2-h infusion of alteplase in acute massive pulmonary embolism: a randomized controlled multicenter trial. *Chest*. 1994;106:712–717.
56. 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(15):1143–1150.
57. Smithburger P.L., Campbell S., Kane-Gill S.L. Alteplase treatment of acute pulmonary embolism in the intensive care unit. *Crit. Care Nurse*. 2013;33(2):17–27.
58. Kline J.A., Hernandez-Nino J., Jones A.E. Tenecteplase to treat pulmonary embolism in the emergency department. *J. Thromb. Thrombolysis*. 2007;23(2):101–105.
59. Tebbe U., Graf A., Kamke W. et al. Hemodynamic effects of double bolus reteplase versus alteplase infusion in massive pulmonary embolism. *Am. Heart J.* 2009;138(1):39–44.
60. Meyer G., Vicaut E., Danays T. et al. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N. Engl. J. Med.* 2014;370(15):1402–1411.
61. Kline J.A., Nordenholz K.E., Courtney D.M. 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(4):459–468.
62. Леонтьев С.Г., Миронов А.В., Устинов Ф.С. Осложнения тромболитической терапии массивной тромбоэмболии легочных артерий. *Флебология*. 2013;1:55–61. [Leontiev S.G., Mironov A.V., Ustinov F.S. Complications of thrombolytic therapy of massive pulmonary embolism. *Flebology*. 2013;1:55–61. (in Russian)]
63. Stein P.D., Matta F., Steinberger D., Keyes D. Intracerebral Hemorrhage with Thrombolytic Therapy for Acute Pulmonary Embolism. *Am. J. Med.* 2012;125(1):50–56.
64. Agnelli G., Becattini C. Thrombolysis vs heparin in the treatment of pulmonary embolism: a clinical outcome-based meta-analysis. *Arch. Intern. Med.* 2002;162:2537–2541.
65. Capstick T., Henry M.T. Efficacy of thrombolytic agents in the treatment of pulmonary embolism. *Eur. Respir. J.* 2005;26:864–874.
66. Kiser T.H., Burnham E.L., Clark B. et al. Half-dose versus full-dose alteplase for treatment of pulmonary embolism. *Crit. Care Med.* 2018;46(10):1617–1625. DOI: 10.1097/CCM.00000000000003288
67. Konstantinides S.V., Barco S. Systemic thrombolytic therapy for acute pulmonary embolism: who is a candidate? *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2017;38(1):56–65. DOI: 10.1055/s-0036-1597560
68. Jin Q., Luo Q., Zhao Z. et al. Half-dose versus full-dose alteplase therapy in pulmonary embolism: does half dose really lose? *Crit. Care Med.* 2018;46(12):e1223–e1224. DOI: 10.1097/CCM.00000000000003384

69. Halaby R., Giri J. Keep it simple? Half-dose systemic thrombolysis or catheter-directed thrombolysis for pulmonary embolism. *Vasc. Med.* 2019;5:1358863X18824653. DOI: 10.1177/1358863X18824653
70. Овчинников Ю.В., Зеленов М.В. Массивная тромбоэмболия легочной артерии: безопасность тромболитической терапии

различными тромболитиками. *Военно-медицинский журнал.* 2017;3:37–50. [Ovchinnikov I.V., Zelenov M.V. Massive pulmonary embolism: safety of thrombolytic therapy by various thrombolytics. *Military Medical Journal.* 2017;3:37–50. (in Russian)]

Поступила 08.11.2020