

Особенности терапии пациентов с тромбоэмболией легочной артерии при наличии синдрома хронической сердечной недостаточности

*Статкевич Т. В.¹, Бальши Е. М.¹, Патейок И. В.², Петрова Е. Б.¹,
Керко Е. М.³, Митьковская Н. П.^{1,4}*

¹Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет»,
г. Минск, Республика Беларусь;

²Государственное учреждение «Белорусская медицинская академия последипломного образования», г. Минск, Республика Беларусь;

³Учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи»,
г. Минск, Республика Беларусь;

⁴Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр «Кардиология»»,
г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. В исследование включен 231 пациент с диагнозом тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), выставленным при поступлении в стационар. В дальнейшем пациенты были разделены на подгруппы в зависимости от верификации диагноза методом компьютерной томографии и наличия синдрома хронической сердечной недостаточности (ХСН). Частота проведения реперфузионной терапии составила сопоставимые значения в подгруппах пациентов ХСН+ и ХСН– (30,9 % ($n = 30$) и 21,7 % ($n = 13$) соответственно), но анализ наличия показаний к тромболитической терапии продемонстрировал большую распространенность последних в подгруппе пациентов с синдромом ХСН (38,1 % ($n = 37$) против 23,3 % ($n = 14$), $\chi^2 = 4,64$, $p < 0,05$), что свидетельствует о более тяжелом течении заболевания в условиях сердечной недостаточности, чаще сопровождающемся развитием явлений шока и гипотензии, а также о более частом наличии в рассматриваемой когорте противопоказаний к реперфузионной терапии. Анализ использования антикоагулянтных препаратов на парентеральном и пероральном этапах терапии показал большую частоту назначения в подгруппе пациентов с ТЭЛА и ХСН нефракционированного гепарина (17,6 (17) против 5,0 (3), $\chi^2 = 5,23$, $p < 0,05$), препаратов непрямого действия (варфарина) (51,6 % ($n = 50$) против 33,3 % ($n = 20$), $\chi^2 = 4,98$, $p < 0,05$), что, вероятно, связано со склонностью рассматриваемой категории пациентов к снижению функ-

ции почек и, соответственно более низким значениям скорости клубочковой фильтрации, ограничивающим широкое использование низкомолекулярных гепаринов, фондапаринукса и новых оральных антикоагулянтов.

Ключевые слова: тромбоэмболия легочной артерии, венозные тромбоэмболические осложнения, хроническая сердечная недостаточность, лечение, сердечно-сосудистая система.

Введение. Взаимосвязь между хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и частотой развития венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) установлена давно [1]. Исследование ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) с периодом наблюдения за пациентами в 22 года представило убедительные свидетельства, что ХСН является постоянным значимым фактором риска развития ВТЭО. Так, из 13 728 пациентов, включенных в исследование, у 2 696 развилась ХСН, а у 729 из них (27 %) впоследствии развились ВТЭО со схожими показателями для пациентов с сохраненной и сниженной фракцией выброса левого желудочка [2].

В качестве патогенетических механизмов, обуславливающих наличие взаимосвязи между ХСН и ВТЭО, в настоящее время рассматриваются: ригидность левого желудочка, снижение податливости миокарда, гиперкоагуляция и эндотелиальная дисфункция для пациентов с ХСН и сохраненной фракцией выброса левого желудочка; застой крови в сосудах нижних конечностей и сердце, гиперкоагуляция, эндотелиальная дисфункция, экспрессия тканевого фактора эндотелием для пациентов с ХСН и сниженной фракцией выброса левого желудочка [3].

Тромбоэмболия легочной артерии — распространенное и жизнеугрожающее проявление венозной тромбоэмболии, требующее быстрой диагностики и начала терапии часто в условиях гемодинамической нестабильности пациентов. Риск развития ТЭЛА повышается в более 10 раз при наличии у пациента в анамнезе госпитализации по поводу декомпенсации ХСН или в связи с развитием пароксизма фибрилляции/трепетания предсердий; в 2–9 раз — при застойной ХСН [1].

Наличие синдрома ХСН у пациентов с ТЭЛА повышает риск развития повторных ВТЭО, а также создает новую клиническую ситуацию, требующую учета ее патофизиологических особенностей при выборе лечебно-диагностической и превентивной тактики. Большое внимание в настоящее время уделяется вопросам терапии ВТЭО и ТЭЛА у пациента с ХСН, а также разработке схем профилактики с использованием антикоагулянтов после госпитализации в связи с декомпенсацией ХСН [4].

Цель работы — изучение особенностей терапии ТЭЛА у пациентов при наличии синдрома ХСН.

Материалы и методы. Материалом для исследования являлись пациенты, госпитализированные в учреждения здравоохранения г. Минска в течение 2017–2018 гг. и имеющие в качестве первичного диагноза ТЭЛА ($n = 231$). В зависимости от верификации диагноза методом мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) с контрастированием легочной артерии и наличия синдрома ХСН пациенты были разделены на подгруппы (рисунок 1).

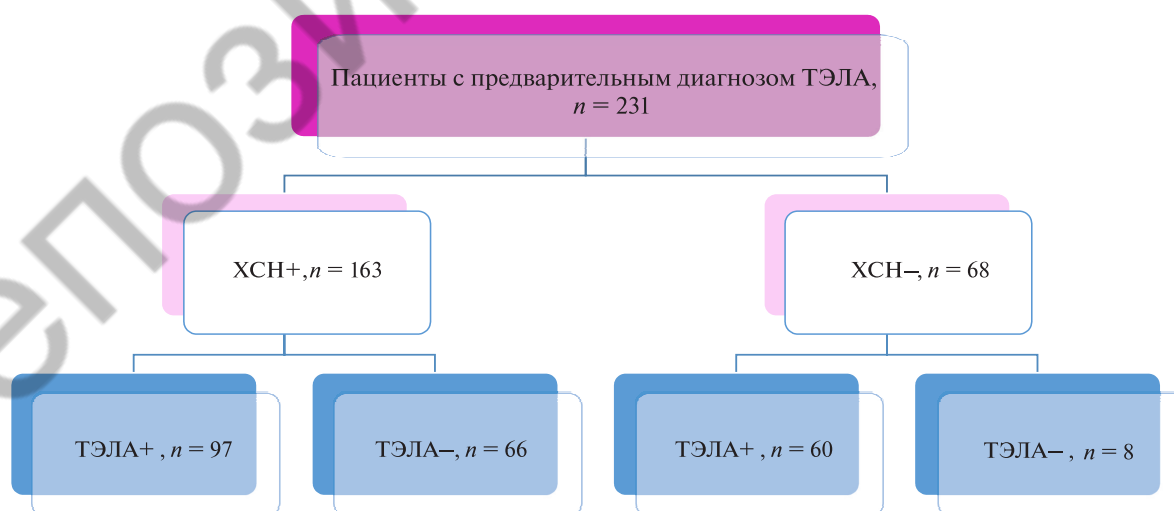


Рисунок 1 — Дизайн исследования

С учетом сформулированной цели исследования подгруппы пациентов, не получившие подтверждение диагноза ТЭЛА методом МСКТ, в дальнейшем анализе не участвовали. Основную группу составили 97 пациентов с синдромом ХСН и верифицированной методом МСКТ ТЭЛА (возраст — 70 (64–

79) лет; мужской пол — 54,6 % ($n = 53$). Пациенты, имеющие ТЭЛА при отсутствии синдрома ХСН, составили группу сравнения ($n = 60$; возраст — 59,5 (50—67,5) лет; мужской пол — 58,3 % ($n = 35$)).

Развитие синдрома ХСН в абсолютном большинстве случаев было связано с наличием ишемической болезни сердца (70,1 %, $n=68$), наиболее часто представленной постинфарктным кардиосклерозом (36,1 %, $n = 35$). У 29,9 % пациентов ($n = 29$) ХСН была обусловлена артериальной гипертензией, кардиомиопатиями, нарушениями ритма и проводимости. 73,2 % пациентов основной группы ($n = 71$) до поступления в стационар получали медикаментозную терапию, предусмотренную протоколами диагностики и лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы, включавшую ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или сартаны (95,8 %, $n = 68$), бета-адреноблокаторы (58,8 %, $n = 57$), антагонисты кальциевых каналов (17,5 %, $n = 17$), антиаритмические препараты (13,4 %, $n = 13$), антитромботические препараты (59,8 %, $n = 58$), статины (32,9 %, $n = 32$), сердечные гликозиды (7,2 %, $n = 7$).

Были использованы клинические методы исследования, включившие анализ данных анамнеза, жалоб пациента, предъявляемых при поступлении в стационар, результатов первичного объективного осмотра. Всем пациентам проведена запись электрокардиограммы и рентгенография органов грудной клетки на этапе приемного покоя, МСКТ с контрастированием легочной артерии, ультразвуковое исследование вен нижних конечностей, а также лабораторные исследования.

Обработка полученных данных проводилась с использованием статистического пакета Statistica 10.0. Для описания количественных признаков было проанализировано соответствие вида распределения значений изучаемого признака закону нормального распределения, что регламентировало выбор способа описания центральной тенденции и рассеяния значений признака и выбор методов дальнейшего анализа данных. Количественные признаки, имеющие приблизительно нормальное распределение, описывали средним значением и средним квадратическим отклонением. Количественные показатели признаков, не имеющих нормального распределения, описывались медианой и межквартильным интервалом (25-й и 75-й процентиля). Применялись следующие критерии: Колмогорова — Смирнова; Лиллиефорса; Шапиро — Уилка.

При нормальном распределении признака использовали методы параметрической статистики. Оценку статистической значимости разности сравниваемых величин проводили на основании величины критерия Стьюдента (t). Если гипотезу о нормальности распределения признака в совокупности отвергали, для обработки данных использовали методы непараметрической статистики — Манна — Уитни (U).

Сравнение групп по качественным признакам проводилось с использованием анализа частоты встречаемости признака. Значимость различий данных, характеризующих качественные признаки в исследуемых группах, определяли на основании величины критерия соответствия (χ^2). Результаты исследования считали статистически значимыми при вероятности безошибочного прогноза не менее 95 % ($p < 0,05$).

Результаты и их обсуждение. В настоящее время лечебные подходы к ТЭЛА включают мероприятия по стабилизации гемодинамики и дыхания, проведение антикоагулянтной терапии, а также при наличии показаний проведение реперфузионной терапии. Тромболизис быстрее, чем только антикоагулянтная терапия восстанавливает легочную перфузию и приводит к разрешению обструкции легочной артерии, сохраняя и восстанавливая функцию наиболее уязвимого в условиях ТЭЛА правого желудочка. Реперфузионная терапия показана пациентам с ТЭЛА высокого риска. Принадлежность к категории высокого риска определяется наличием признаков гемодинамической нестабильности, которые получили четкие и конкретные очертания в рекомендациях 2019 г. Европейского общества кардиологов: гипотензия (систолическое артериальное давление (САД) < 90 мм рт. ст. или падение САД ≥ 40 мм рт. ст. длительностью более 15 минут, не связанное с развитием аритмии, гиповолемии или сепсиса), шок (САД < 90 мм рт. ст. или потребность в вазопрессорной поддержке для достижения САД ≥ 90 мм рт. ст., несмотря на адекватный статус наполнения и признаки гипоперфузии: нарушения психики, холодный липкий пот, олиго-/анурия, повышение уровня лактата сыворотки крови), остановка сердца (сердечно-легочная реанимация) [1].

Частота проведения реперфузионной терапии (тромболизис с использованием альтеплазы) составила сопоставимые значения в подгруппах пациентов ХСН+ и ХСН- (30,9 % ($n = 30$) и 21,7 % ($n = 13$) соответственно), но анализ наличия показаний к тромболитической терапии продемонстрировал большую распространенность последних в подгруппе пациентов с синдромом ХСН (38,1 % ($n = 37$) против 23,3 % ($n = 14$), $\chi^2 = 4,64$, $p < 0,05$) (рисунок 2), что свидетельствует о более тяжелом течении заболевания в условиях сердечной недостаточности, чаще сопровождающемся развитием явлений шока и гипотензии, а также о более частом наличии в рассматриваемой когорте противопоказаний к реперфузионной терапии (таблица 1).

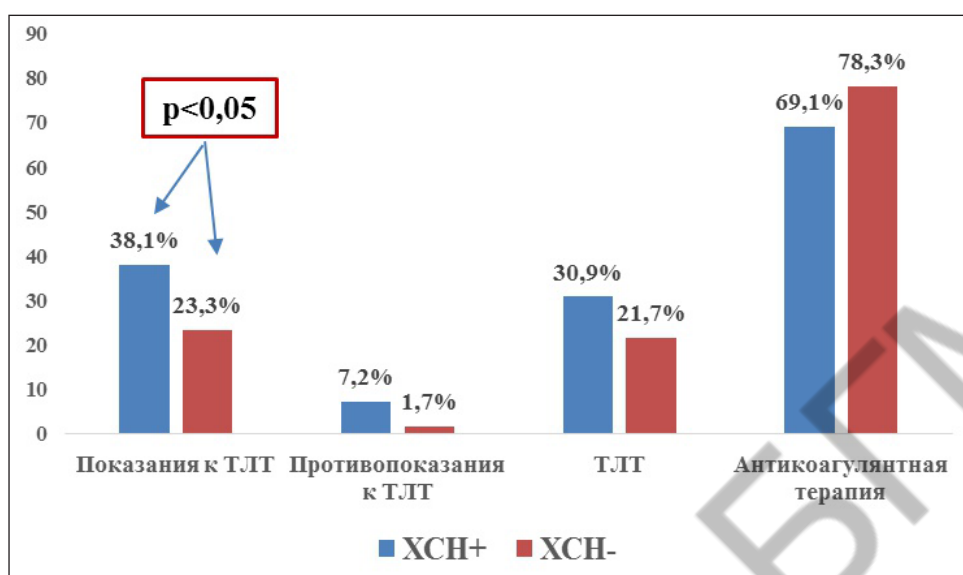


Рисунок 2 — Реперфузионная терапия острого периода ТЭЛА в подгруппах ТЭЛА+XCH+ и ТЭЛА+XCH–

Таблица 1 — Реперфузионная терапия острого периода ТЭЛА в исследуемых подгруппах

Показатель	ТЭЛА+, XCH+ (n = 97), %	ТЭЛА+, XCH– (n = 60), %	Статистическая значимость
Показания к тромболитической терапии	38,1 (37)	23,3 (14)	$\chi^2 = 4,64, p < 0,05$
Противопоказания к тромболитической терапии	7,2 (7)	1,7 (1)	–
Тромболитическая терапия	30,9 (30)	21,7 (13)	–
Антикоагулянтная терапия	69,1 (67)	78,3 (47)	–

Антикоагулянтная терапия является неотъемлемым компонентом лечения пациентов с ТЭЛА. Стандартная продолжительность составляет не менее 3 месяцев. Последующее решение о продлении антикоагулянтной терапии с целью вторичной профилактики ТЭЛА принимается с учетом индивидуальных особенностей конкретного пациента, путем анализа риска рецидива заболевания, развития кровотечений [1].

Анализ использования антикоагулянтных препаратов на парентеральном этапе терапии показал большую частоту назначения в подгруппе пациентов с ТЭЛА и XCH нефракционированного гепарина (17,6 (17) против 5,0 (3), $\chi^2 = 5,23, p < 0,05$), что, вероятно, связано со склонностью рассматриваемой категории пациентов к снижению функции почек и соответственно более низким значениям скорости клубочковой фильтрации, ограничивающим широкое использование низкомолекулярных гепаринов и фондапаринукса (таблица 2, рисунок 3).

Таблица 2 — Антикоагулянтная терапия острого периода ТЭЛА в исследуемых подгруппах (парентеральный этап)

Показатель	ТЭЛА+, XCH+ (n = 97), %	ТЭЛА+, XCH– (n = 60), %	Статистическая значимость
Гепарин	17,6 (17)	5,0 (3)	$\chi^2 = 5,23, p < 0,05$
Эноксапарин	11,3 (11)	13,3 (8)	–
Далтепарин	7,2 (7)	5,0 (3)	–
Надропарин	24,7 (24)	21,7 (13)	–
Фондапаринукс	39,2 (38)	55,0 (33)	–

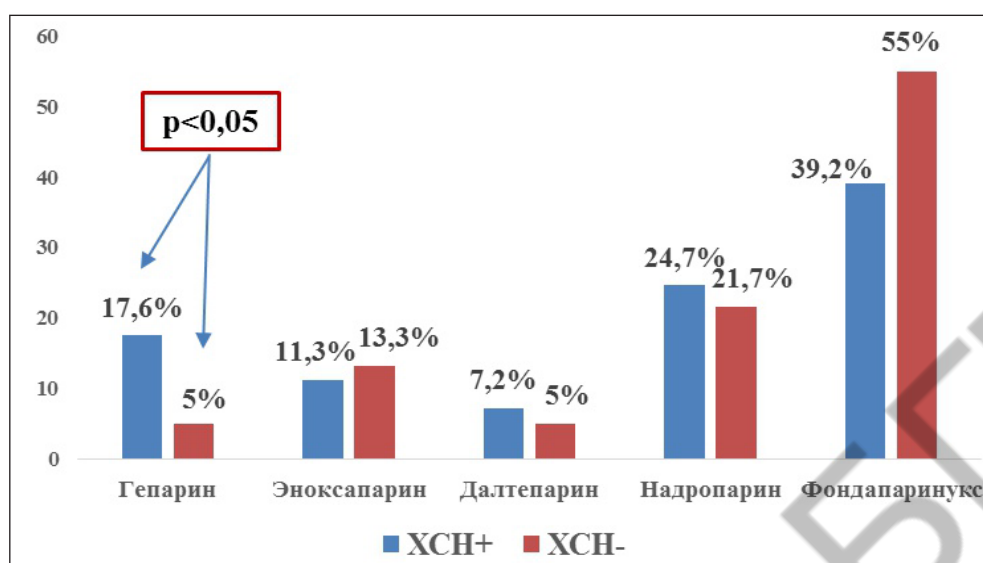


Рисунок 3 — Антикоагулянтная терапия острого периода ТЭЛА в подгруппах ТЭЛА+ХСН+ и ТЭЛА+ХСН- (парентеральный этап)

Пероральный этап антикоагулянтного лечения ТЭЛА (таблица 3) у пациентов с синдромом ХСН проводился чаще всего с использованием препаратов непрямого действия (варфарина) (51,6 %, $n = 50$). В подгруппе пациентов при отсутствии ХСН частота назначения варфарина была ниже (33,3 % ($n = 20$), $\chi^2 = 4,98$, $p < 0,05$) и чаще использовались новые оральные антикоагулянты (ривараксбан, дабигатран) (рисунок 4). Данная особенность также может объясняться более низкими значениями скорости клубочковой фильтрации при наличии синдрома ХСН.

Таблица 3 — Антикоагулянтная терапия острого периода ТЭЛА в исследуемых подгруппах (пероральный этап)

Показатель	ТЭЛА+, ХСН+ ($n = 97$), %	ТЭЛА+, ХСН- ($n = 60$), %	Статистическая значимость
Варфарин	51,6 (50)	33,3 (20)	$\chi^2 = 4,98$, $p < 0,05$
Ривараксбан	37,1 (36)	50,0 (30)	—
Дабигатран	11,3 (11)	16,7 (10)	—

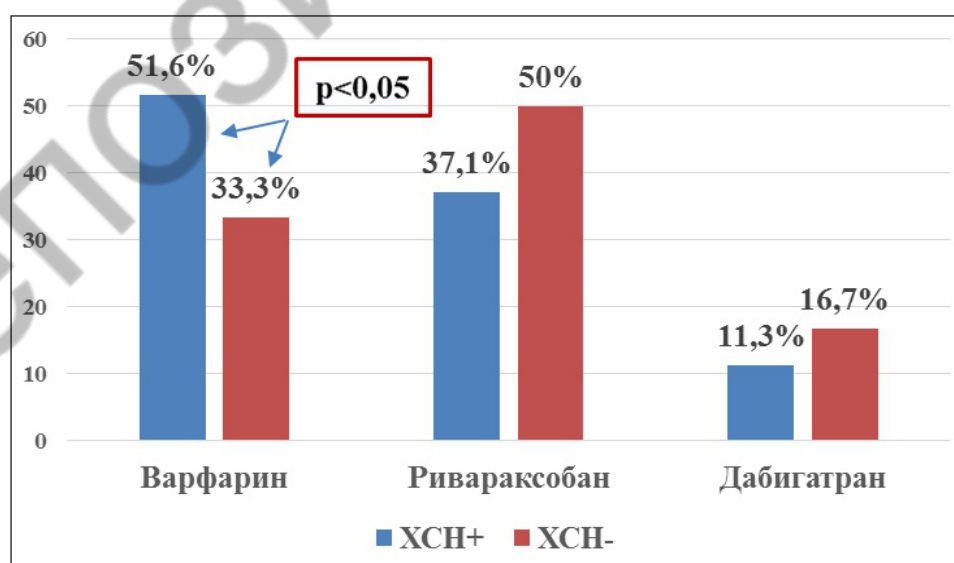


Рисунок 4 — Антикоагулянтная терапия острого периода ТЭЛА в подгруппах ТЭЛА+ХСН+ и ТЭЛА+ХСН- (пероральный этап)

Заключение. Частота проведения реперфузионной терапии (тромболизис с использованием альтеплазы) составила сопоставимые значения в подгруппах пациентов ХСН+ и ХСН– (30,9 % ($n = 30$) и 21,7 % ($n = 13$) соответственно), но анализ наличия показаний к тромболитической терапии продемонстрировал большую распространенность последних в подгруппе пациентов с синдромом ХСН (38,1 % ($n = 37$) против 23,3 % ($n = 14$), $\chi^2 = 4,64$, $p < 0,05$), что свидетельствует о более тяжелом течении заболевания в условиях сердечной недостаточности, чаще сопровождающемся развитием явлений шока и гипотензии, а также о более частом наличии в рассматриваемой когорте противопоказаний к реперфузионной терапии

Анализ использования антикоагулянтных препаратов на парентеральном и пероральном этапах терапии показал большую частоту назначения в подгруппе пациентов с ТЭЛА и ХСН нефракционированного гепарина (17,6 (17) против 5,0 (3), $\chi^2 = 5,23$, $p < 0,05$) и препаратов непрямого действия (варфарина) (51,6 % ($n = 50$) против 33,3 % ($n = 20$), $\chi^2 = 4,98$, $p < 0,05$), что, вероятно, связано со склонностью рассматриваемой категории пациентов к снижению функции почек и соответственно более низким значениям скорости клубочковой фильтрации, ограничивающим широкое использование низкомолекулярных гепаринов, фондапаринукса и новых оральных антикоагулянтов.

Литература

1. 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) / S. V. Konstantinides [et al.] // *European Heart J.* — 2019. — Vol. 41, № 4. — P. 543–603. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz405.
2. Thromboembolic findings in patients with heart failure at autopsy / I. S. de Macedo [et al.] // *Cardiovasc Pathol.* — 2018. — Vol. 35. — P. 23–28. DOI: 10.1016/j.carpath.2018.04.004.
3. Yearly trend of acute venous thromboembolism in patients admitted with heart failure in the United States / S. Basnet [et al.] // *J. Community Hosp Intern Med Perspect.* — 2019. — Vol. 9, № 4. — P. 287–289. DOI: 10.1080/20009666.2019.1634408.
4. Management of Venous Thromboembolism in the Elderly: A Review of the Non-Vitamin K Oral Anticoagulants / L. Bethishou [et al.] // *Consult. Pharm.* — 2018. — Vol. 33, № 5. — P. 248–261. DOI: 10.4140/TCP.n.2018.248.

Features of therapy of patients with pulmonary thromboembolia in presence of chronic heart failure syndrome

Statkevich T. V.¹, Balysh A. M.¹, Patsiyuk I. V.², Petrova K. B.¹, Kerko A. M.³, Mitkovskaya N. P.^{1,4}

¹*Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus;*

²*State Educational Institution «The Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education», Minsk, Republic of Belarus;*

³*Health Care Institution «Minsk City Emergency Hospital», Minsk, Republic of Belarus;*

⁴*State Institution «Scientific and Practical Centre “Cardiology”», Minsk, Republic of Belarus*

The study included 231 patients with a diagnosis of PE, exhibited at admission to the hospital. Subsequently, patients were divided into subgroups depending on the verification of the diagnosis by computed tomography and the presence of CHF syndrome.

The frequency of reperfusion therapy was comparable in the subgroups of patients with CHF+ and CHF– (30.9 % ($n = 30$) and 21.7 % ($n = 13$), respectively), but the analysis of the presence of indications for thrombolytic therapy showed a greater prevalence of the latter in subgroup of patients with CHF syndrome (38.1 % ($n = 37$) versus 23.3 % ($n = 14$), $\chi^2 = 4.64$, $p < 0.05$), which indicates a more severe course of the disease in conditions

of heart failure, more often accompanied by the development of shock and hypotension, as well as the more frequent presence in the considered cohort of contraindications to reperfusion therapy. Analysis of the use of anticoagulant drugs at the parenteral and oral stages of therapy showed a high frequency of prescribing unfractionated heparin in the subgroup of patients with PE and CHF (17.6 (17) versus 5.0 (3), $\chi^2 = 5.23$, $p < 0.05$), warfarin (51.6 % ($n = 50$) versus 33.3 % ($n = 20$), $\chi^2 = 4.98$, $p < 0.05$), which is probably due to the tendency of the considered category of patients to a decrease in renal function and, accordingly, lower values of the glomerular filtration rate, which limits the widespread use of low molecular weight heparins, fondaparinux and new oral anticoagulants.

Keywords: pulmonary embolism, venous thromboembolic complications, chronic heart failure, pulmonary embolism treatment, cardiovascular system.

Поступила 06.11.2020