

Прогностическое значение синкопе при тромбоэмболии легочной артерии

Куракина Е. А.^{1*}, Дупляков Д. В., Хохлунов С. М.^{1,2}, Козупица Г. С.³

¹Самарский областной клинический кардиологический диспансер; ²Самарский государственный медицинский университет; ³Центр медицины и валеологии «ЛИТЛА». Самара, Россия

Цель. Оценить прогностическое значение синкопе в клиническом течении тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА).

Материал и методы. Обследованы 117 пациентов с ТЭЛА, 62 – мужчины, 55 – женщины, средний возраст $51,86 \pm 13,4$ лет, 37 из них отнесены к высокому риску летального исхода, 80 к промежуточному риску. Диагноз ТЭЛА у всех 117 человек верифицирован с помощью компьютерной ангиографии ЛА. Пациенты были разделены на 2 группы (гр.) по признаку наличия в клинической картине синкопального состояния: I гр. составила 35 пациентов, перенесших эпизод синкопе, медиана давности 1 сут. (1–30), 82 пациента не имели (гр. II). Гр. не различались по возрасту, полу, давности возникновения заболевания, клинической вероятности ТЭЛА, уровню давления в ЛА. Вместе с тем, в I гр. в ~ 2 раза чаще риск летального исхода был расценен как высокий – 45,7% vs 25,6% в гр. II ($p=0,032$). С целью сравнения госпитальной летальности без учета влияния тромболитической терапии (ТЛТ) в каждой гр. выделены подгруппы: 1 (14 пациентов с синкопе) и 2 (58 пациентов без эпизода синкопе), где этот метод лечения не применялся.

Результаты. Наличие синкопе сопряжено преимущественно с массивной эмболией ЛА (60% в гр. I vs 39% в гр. II; $p=0,036$), сопровождающейся шоком/гипотонией (49% vs 28%; $p=0,032$). Пациентам

I гр. в 2 раза чаще потребовалось проведение ТЛТ ($p=0,001$), что привело к снижению госпитальной летальности в подгруппе пациентов, имевших эпизод синкопе ($p=0,048$). В итоге общая госпитальная летальность в гр. значимо не различалась, с тенденцией к увеличению у перенесших синкопе пациентов – 14,2% и 8,5% ($p=0,35$). Однако при отсутствии ТЛТ уровень летальности в подгруппе 1 составил 28,5% (4/14) vs 8,6% (8/58) в подгруппе 2 ($p=0,042$).

Заключение. Указание на перенесенный синкопе у пациента с подозрением на ТЭЛА должно рассматриваться как возможный критерий высокого риска фатальных осложнений госпитального периода в связи с частой эмболией ствола и основных ветвей ЛА. Применение ТЛТ может способствовать улучшению госпитального прогноза. Однако для окончательного ответа на вопрос о прогностической значимости синкопе при ТЭЛА необходимо проведение спланированных исследований.

Ключевые слова: тромбоэмболия легочной артерии, синкопе, прогностическое значение, госпитальная летальность.

Поступила 03/10-2011

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2012; 11(5): 49-54

Predictive value of syncope in pulmonary embolism

Kurakina E. A.^{1*}, Duplyakov D. V.^{1,2}, Khokhlunov S. M.^{1,2}, Kozupitsa G. S.³

¹Samara Regional Clinical Cardiology Dispanser; ²Samara State Medical University; ³Centre of Medicine and Valeology "Little". Samara, Russia

Aim. To assess the predictive value of syncope in the clinical course of pulmonary thromboembolism (PTE).

Material and methods. The study included 117 PTE patients (62 men and 55 women; mean age $51,86 \pm 13,4$ years). High and intermediate risk of fatal outcome was observed in 37 and 80 patients, respectively. In all participants, PTE diagnosis was verified by pulmonary artery (PA) computed tomography. All patients were divided into two groups: Group I ($n=35$) with syncope registered 1-30 days ago (median time 1 day) and Group II ($n=82$) without syncope. The groups were comparable by age, gender, time of the clinical onset, clinical risk of PTE, and PA pressure levels. However, in Group I patients, the prevalence of high risk of fatal outcome was twice as high as in Group II participants (45,7% vs. 25,6%; $p=0,032$). To compare the thrombolysis therapy (TLT) independent levels of in-hospital mortality, the two TLT-free subgroups – 1 (14 patients with syncope) and 2 (58 patients without syncope) – were identified.

Results. Syncope was associated with massive PA embolism (60% in Group I vs. 39% in Group II; $p=0,036$), often accompanied by shock/

hypotension (49% vs. 28%, respectively; $p=0,032$). Group I patients required TLT twice as often as Group II subjects ($p=0,001$), which resulted in reduced in-hospital mortality levels among individuals with syncope ($p=0,048$). Overall, both groups did not differ significantly by the levels of in-hospital mortality, while syncope patients demonstrated a tendency towards increased mortality (14,2% and 8,5%; $p=0,35$). However, in the absence of TLT, mortality levels reached 28,5% (4/14) in Subgroup 1 and 8,6% (8/58) in Subgroup 2 ($p=0,042$).

Conclusion. Syncope in patients with possible PTE should be regarded as a marker of high risk of in-hospital death, due to a high prevalence of embolism in the PA trunk and main branches. TLT could improve the in-hospital prognosis. To clarify the issue of prognostic value of syncope in PTE, further studies are necessary.

Key words: pulmonary thromboembolism, syncope, predictive value, in-hospital lethality.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2012; 11(5): 49-54

©Коллектив авторов, 2012

e-mail: duplyakov@yahoo.com

kurakina.ea@gmail.com

Тел.: 8-846- 373-70-82

[Куракина Е. А. (*контактное лицо) – заведующая отделением, Дупляков Д. В. – ¹заместитель главного врача, ²доцент кафедры кардиологии и кардиохирургии ИПО, Хохлунов С. М. – ¹главный врач, ²заведующий кафедрой кардиологии и кардиохирургии ИПО, Козупица Г. С. – ³директор].

Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) является жизнеугрожающим заболеванием с высокой летальностью [1-4]. Своевременная диагностика ТЭЛА часто затруднена из-за отсутствия патогномоничных симптомов, наличия множества клинических «масок», а также возможного мало- и даже бессимптомного начала. Существенную помощь на этапе первого контакта оказывают шкалы оценки клинической вероятности — европейская Geneva и канадская Wells [5]. Шкалы включают в себя признаки, считающиеся наиболее характерными для данного заболевания, но, как было ранее показано, они могут быть неинформативными почти у каждого десятого пациента [6,7].

Наиболее часто встречающимися симптомами при ТЭЛА являются диспноэ (80%), боль в груди (52%), кашель (20%), а также синкопе (19%) [5]. Потеря сознания как одно из первых проявлений эмболии ЛА по разным данным встречается у 9-35% пациентов [8-11]. Этот симптом всегда настораживает пациента и врача, но его прогностическое значение при ТЭЛА неоднозначно оценивается разными авторами [8, 10, 14-16]. По мнению одних, синкопальный эпизод в дебюте ТЭЛА не сопряжен с высоким риском смерти и может быть вызван вазо-вагальным механизмом, либо нарушениями ритма [8, 10, 15]. Существует и противоположное мнение — данный признак отражает большой объем поражения легочного русла и риск смерти при наличии синкопе значительно выше [12, 18-21, 24].

Цель настоящего исследования — оценить прогностическое значение синкопе в дебюте эпизода ТЭЛА.

Материал и методы

В исследование были включены 117 пациентов (62М/55Ж, средний возраст $51,86 \pm 13,4$ лет), находившихся на лечении в Самарском областном клиническом кардиологическом диспансере в период 15.01.2006—31.09.2010 гг. Критериями включения были: наличие ТЭЛА независимо от источника ее возникновения, возраст 18-75 лет, наличие шока или гипотонии при поступлении и/или признаки дисфункции правого желудочка (ПЖ) по данным эхокардиографии (ЭхоКГ), изменение давления в правых отделах по данным ЭхоКГ и/или ангиопульмонографии, уровень Д-димера крови $>0,5$ мкг/дл.

Для оценки клинической вероятности ТЭЛА в приемном отделении использовали шкалы Geneva и Wells [5,6]. В дальнейшем проводилась электрокардиография (ЭКГ), рентгенографическое исследование легких, исследование крови на Д-димер, тропониновый тест, ЭхоКГ, цветовое доплеровское картирование (ЦДК) вен нижних конечностей, компьютерная томография (КТ) ангиография ЛА или рентгеноконтрастная ангиопульмонография.

Под массивным поражением понимали локализацию эмболии в основном стволе и (или) главных ветвях ЛА, под субмассивным — эмболию долевых и сегментарных ветвей

ЛА [13]. Оценивали наличие одно-, двустороннего поражения ЛА, уровень систолического давления в ЛА (СДЛА) по данным ЭхоКГ, а также госпитальную летальность.

Тромболитическую терапию (ТЛТ) получили 46 (39,3%) пациентов, в остальных случаях использовалась терапия нефракционированным гепарином (НФГ) — 44 (36,7%) пациента под контролем активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) либо низкомолекулярными гепаринами (НМГ) подкожно — 27 (24%) человек. Антикоагулянты per os были назначены 94% пациентов.

По критерию «синкопе в дебюте ТЭЛА» пациентов разделили на две группы (гр.): I гр. составили пациенты, имевшие эпизод синкопе, II гр. — те, у кого этого симптома в дебюте заболевания не было. Под «синкопе» понимали внезапную, кратковременную потерю сознания с последующим ее спонтанным и полным восстановлением [14]. С целью сравнения госпитальной летальности без учета влияния ТЛТ в каждой гр. выделены подгруппы: 1 (14 пациентов, перенесших синкопе) и 2 (58 пациентов без эпизода синкопе), где этот метод лечения не применялся.

Статистическая обработка проводилась с помощью пакета Statistica for Windows 6.0. Данные анализировали, используя методы непараметрической статистики для качественных показателей с построением таблиц сопряженности; значимость различий оценивалась при помощи критерия χ^2 . Для оценки значимости различий количественных переменных применялась параметрическая статистика. Данные считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Общая характеристика пациентов представлена в таблице 1. Гр. не различались по возрасту, полу, давности возникновения заболевания. Менее 1/3 больных обратились за медицинской помощью на 1-2 сут., в остальных случаях заболевание развивалось постепенно (среднее время от появления симптомов до госпитализации составило 14 сут.). При этом синкопальное состояние далеко не всегда было первым признаком ТЭЛА. Однако у пациентов гр I именно потеря сознания в 68,5% случаев явилась непосредственной причиной обращения к врачу и последующей неотложной госпитализации.

Клиническая вероятность ТЭЛА по шкалам Geneva и Wells не различалась в гр. и практически у каждого второго пациента она оказалась высокой, у 34% и 49% промежуточной и в 6% и 17% случаев низкой, соответственно, для I и II гр.

Из 117 больных, согласно критериям стратификации риска летального исхода Европейского общества кардиологов (ЕОК), 37 (31,6%) были отнесены к высокому риску, а остальные 80 (68,4%) к промежуточному. Однако в гр. I, по сравнению со II, оказалось в 2 раза больше пациентов с высоким риском летального исхода — 45,7% vs 25,6% ($p = 0,032$).

Таблица 1

Исходная характеристика больных		
	Гр. I (наличие синкопе) n=35	Гр. II (отсутствие синкопе) n=82
Возраст, лет	48,8±15,5	53,4±12,6
Пол, n (%)	19М/16Ж (54/46%)	35М/47Ж (43/57%)
Время от начала симптомов до госпитализации (сут)	7(1-32)	7(1-90)
Госпитализировано в течение первых сут. от начала клиники	9(25,7%)	18(21,9%)
ТЭЛА высокого риска	16 (45,7%)*	21 (25,6%)*
ТЭЛА промежуточного риска	19(54,3%)*	61(74,4%)*
Массивная, n (%)	21(60%)*	32(39%)*
Немассивная, n (%)	14(40%)*	50(61%)*
Сопутствующие заболевания		
Гипертоническая болезнь	14(40%)	26(31,7%)
ХСН	12(34,2%)	24(30,4%)
Фибрилляция предсердий	3(8,5%)	16(19,5%)
Ожирение	5(14,3%)	6(7,3%)
Перенесенный инфаркт миокарда	1(2,9%)	9(10,9%)
Миома матки	3(8,6%)	6(7,3%)
Сахарный диабет	2(5,7%)	5(6%)
ХОБЛ	1(2,9%)	3(3,7%)
Методы лечения и исходы		
ТЛТ	21(60%)*	24(29%)*
НФГ	13(37%)	36(44%)
НМГ	1(2,9%)*	22(27%)*
Имплантирован кава-фильтр	19(54,3%)	47(57,3%)
Летальность (абс./%)	5(14,2%)	7(8,5%)
Летальность без применения ТЛТ (абс./%)	Подгруппа 1, n=14 4 (28,5%)*	Подгруппа 2, n=58 8 (8,6%)*

Примечание: * p<0,05; ХОБЛ – хронические обструктивные болезни легких.

Таблица 2

Факторы, предрасполагающие к развитию ТЭЛА				
Предрасполагающие факторы	Гр. I (наличие синкопе) n=35		Гр. II (отсутствие синкопе) n=82	
	абс.	%	абс.	%
ТГВ в анамнезе	22	62,9	61	74,3
Клиника обострения ТГВ	19	54,2	47	57,3
Повторный эпизод ТЭЛА	3	8,5*	20	24,5*
Предшествующая хирургическая операция	5	14,2	14	17
Перелом трубчатых костей	1	2,8	6	7,3
Рак в стадии лечения	1	2,8	4	4,9

Примечание: * – p<0,05.

Также следует отметить, что в гр. I реже встречались пациенты с повторными эпизодами ТЭЛА – 8,5% vs 24,5% в гр. II (p=0,048).

Предрасполагающими факторами развития ТЭЛА явились (таблица 2): тромбоз глубоких вен (ТГВ) – 62,9% vs 74,3%, соответственно, в гр. I и II, причем более чем в половине случаев с симптомами обострения; перенесенные хирургические вмешательства – 14,2% vs 17%; переломы трубчатых костей – 2,8% vs 7,3%; онкологические заболевания – 2,8% vs 4,9% (p>0,05).

Наиболее распространенными клиническими симптомами (таблица 3) оказались одышка – 100% vs 97,2%, слабость – 100% vs 91,4%, тахипноэ – 94,2% vs 84,1%, тахикардия – 85,7% vs 75,6%, боли в груди – 54,2% vs 59,7%, кашель – 48,5% vs 51,2% (p>0,05). В гр. I в 3 раза реже ТЭЛА осложнена инфаркт-пневмонией (p=0,015), а также почти в 7 раз реже отмечено кровохаркание (p=0,019).

Согласно данным визуализирующих методов исследования массивное поражение легочного

Таблица 3

Клинические симптомы ТЭЛА				
Симптомы	Гр. I (наличие синкопе) n=35		Гр. II (отсутствие синкопе) n=82	
	абс.	%	абс.	%
Одышка	35	100	80	97,5
Слабость	35	100	75	91,4
Тахипноэ	33	94,2	69	84,1
Тахикардия	30	85,7	62	75,6
Боль в груди	19	54,2	49	59,7
Кашель	17	48,5	42	51,2
Субфебрилитет	12	34,2	29	35,3
Пневмония	4	11,4*	27	32,9*
Синкопе	35	100	-	-
Хрипы в легких	5	14,2	25	30,4
Кровохаркание	1	2,8*	16	19,5*
Нарушения ритма и проводимости	3	8,5	13	15,8

Примечание: * – $p<0,05$.

Таблица 4

Клинико-гемодинамические показатели		
	Гр. I (наличие синкопе) n=35	Гр. II (отсутствие синкопе) n=82
Шок/гипотония n (%)	17(49%)*	23(28%)*
САД (мм рт.ст.)	112±20	120±22
ДАД (мм рт.ст.)	68±13	73±14
ЧСС (уд/мин)	116,5±20*	105,5±23*
Частота дыхания (в мин)	26±3	26±8
СДЛА (мм рт.ст.)	66±18,7	61±19
Диаметр ЛА, (мм)	28,7±2,2*	30,4±5,14*
Дилатация ПЖ, n (%)	29(83%)	61(74%)

Примечание: * – достоверность различий $p<0,05$. САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ЧСС – число сердечных сокращений.

русла значимо чаще регистрировалось у пациентов с синкопе – 60% vs 39% в гр. II ($p=0,036$), тогда как во II гр превалировали пациенты с субмассивным поражением. Частота распространения ТЭЛА мелких ветвей между гр. не различалась – 5,7% vs 7,3% ($p=0,753$).

Несмотря на достоверно более тяжелое ангиографическое поражение легочного русла и преобладание шока/гипотонии среди пациентов с синкопе (таблица 4), СДЛА у них не различалось и составило $66\pm18,7$ мм рт.ст. vs 61 ± 19 мм рт.ст., соответственно ($p>0,05$).

У пациентов, перенесших синкопе (таблица 1) в 2 раза чаще применялась ТЛТ ($p=0,001$), различий в частоте имплантации кава-фильтра отмечено не было – 54,3% vs 57,3% ($p>0,05$).

Госпитальная летальность имела тенденцию к увеличению у пациентов I гр. 14,2% vs 8,5% во II гр. ($p=0,35$). Вместе с тем оказалось, что ТЛТ у пациентов I гр. оказывает значительное и достоверное влияние на госпитальную летальность. В I гр. 21 (60%) человек пролечен ТЛТ, остальные 14

гепарином, летальность среди пациентов, перенесших синкопе, при применении ТЛТ составила 4,8% (1/20) vs 28,5% (4/14) в случае назначения только гепарина ($p=0,048$). Однако, исключив эффект от применения ТЛТ, был получен более высокий уровень летальности: в подгруппе 1 составил 28,5% (4/14) vs 8,6% (8/58) в подгруппе 2 ($p=0,042$).

Обсуждение

Целенаправленные исследования прогностического значения синкопе при ТЭЛА в литературе весьма немногочисленны [8,10,14-16,27]. Синкопе, как симптом ТЭЛА встречается, по данным различных авторов в 9-19% случаев [5,8-10,27]. Часто его сложно правильно интерпретировать как проявление именно ТЭЛА. В гр пациентов с ТЭЛА обморок наблюдался в 29,9% случаев, что сопоставимо с данными немецкого регистра MAPPET (Management and Prognosis in Pulmonary Embolism Trial), в котором при массивной ТЭЛА он развился у 35% пациентов [11].

Известно, что причинами развития синкопе при ТЭЛА могут быть [15-17]:

- >50% окклюзия сосудов легких, приводящая к снижению сердечного выброса, артериальной гипотензии и снижению мозгового кровотока;
- появление аритмий, связанных с перегрузкой ПЖ;
- вазовагальный рефлекс.

Чаще всего синкопальное состояние расценивается как проявление массивной окклюзии сосудистого русла легких, аналогичное по значению шоку и гипотонии [18-21]. Действительно, у пациентов наличие синкопе в 60% случаев оказалось сопряжено с массивным поражением, а в клинической картине преобладали шок/гипотония – в 49% случаев vs 28% в контрольной ($p=0,032$).

Еще в 1867г von Bezold обосновал теорию депрессорных рефлексов, возникающих в сердце, которую позднее дополнил Jarisch. Отправной точкой рефлекса Bezold-Jarisch являются механорецепторы левого желудочка (ЛЖ). Их активация при острой ТЭЛА приводит к развитию брадикардии/асистолии (или АВ-блокады), расширению кровеносных сосудов, гипотонии, и, как следствие, обмороку [17, 22]. Таким образом, синкопальное состояние не может а priori считаться проявлением массивной ТЭЛА и служить показанием для ТЛТ [8]. Действительно, в настоящем исследовании 5,7% пациентов I гр. имели доказанную эмболию мелких ветвей ЛА, а 34,3% – субмассивное поражение.

Прямым показанием для начала ТЛТ при ТЭЛА считается наличие шока и гипотензии [5]. Вместе с тем, в литературе имеются данные о том, что даже у пациентов без признаков шока и гипотонии, дисфункция ПЖ возникает чаще при наличии синкопе [23]. В представленном исследовании не выявлено различий между основной и контрольной гр. в отношении наличия дисфункции ПЖ. Дилатация ПЖ отмечена у 80% и 75% пациентов, соответственно, в гр. I и II ($p=0,88$).

Данные о взаимосвязи синкопе и госпитальной летальности противоречивы. По мнению одних авторов, перенесенный в дебюте ТЭЛА

обморок увеличивает госпитальную летальность, наряду с такими признаками, как возраст >70 лет, ХСН, заболевания легких, МИ в анамнезе, гипотензия и шок, гипокапния, повышение общего легочного сопротивления [12, 25]. Однако имеются и противоположные данные, демонстрирующие отсутствие подобной негативной связи [8, 10]. В настоящем исследовании зарегистрирована тенденция к увеличению госпитальной летальности в гр. пациентов с синкопе. Отсутствие значимых различий связывали с разными подходами к лечению в выделенных гр. (частота использования ТЛТ). Тем не менее, анализ летальности в подгруппах с синкопе и при его отсутствии, исключивший влияние ТЛТ, продемонстрировал трехкратное повышение уровня летальности пациентов с синкопе: 28,5% (4/14) в подгруппе 1 vs 8,6% (8/58) в подгруппе 2 ($p=0,042$).

Вместе с тем, следует подчеркнуть, что отношение к ТЛТ при ТЭЛА до сих пор не является однозначным. Это выражается в широких допустимых сроках проведения ТЛТ от начала заболевания – вплоть до 14 сут., возможности применения при субмассивном поражении и др. [25, 26, 28-30]. Данные немецкого регистра с участием 719 пациентов с ТЭЛА достоверно продемонстрировали преимущество ТЛТ над гепаринотерапией в отношении прогноза. После ТЛТ 30-суточная летальность составила 4,7% vs 11,1% на фоне введения гепарина. Аналогичные результаты оказались и в подгруппе пациентов с синкопе – 4,4% vs 17,9% при ТЛТ и гепаринотерапии, соответственно [12].

Таким образом, каждый врач должен помнить о возможности «синкопальной маски» ТЭЛА. При подозрении на ТЭЛА указание на перенесенное синкопе должно рассматриваться как возможный критерий высокого риска фатальных осложнений госпитального периода в связи с частой эмболией ствола и основных ветвей ЛА в этих ситуациях. Применение ТЛТ может способствовать улучшению прогноза. Однако для окончательного ответа на вопрос о прогностической значимости синкопе при ТЭЛА необходимо проведение специальных, спланированных исследований.

Литература

1. Bokarev IN, Popova LV. Venous thromboembolism and pulmonary embolism. Medical News Agency 2005; 208 s. Russian (Бокарев И.Н, Попова Л.В. Венозный тромбоз и тромбоэмболия легочной артерии. Медицинское информационное агентство 2005; 208 с).
2. Bokarev IN, Popova LV, Kozlova TV. Thrombosis and antithrombotic therapy in clinical practice. Medical News Agency 2009; 512s. Russian (Бокарев И.Н, Попова Л.В, Козлова Т.В. Тромбозы и противотромботическая терапия в клинической практике. Медицинское информационное агентство 2009; 512 с).
3. Pulmonary embolism: a guide / edited by SN Tereshchenko. Moscow, GEOTAR Media 2010; 96s. Russian (Тромбоз эмболии легочной артерии: руководство / под редакцией С.Н. Терещенко. Москва ГЭОТАР – Медиа 2010; 96 с).
4. Pollack CV, Schreiber D, Goldhaber SZ. Clinical Characteristics, Management, and Outcomes of Patients Diagnosed With Acute Pulmonary Embolism in the Emergency Department. Initial Report of EMPEROR (Multicenter Emergency Medicine Pulmonary Embolism in the Real World Registry). JACC 2011; 57: 700-6.
5. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2008; 29: 2276-315.

6. Wicki J, Perneger TV, Junod AF, et al. Assessing clinical probability of pulmonary embolism in the emergency ward: a simple score. *Arch Intern Med* 2001; 161: 92-7.
7. Iles S, Hodges AM, Darley JR, et al. Clinical experience and pre-test probability scores in the diagnosis of pulmonary embolism. *QJM* 2002; 96(3): 211-5.
8. Castelli R, Tarsia P, Tantardini C, et al. Syncope in patients with pulmonary embolism: comparison between patients with syncope as the presenting symptom of pulmonary embolism and patients with pulmonary embolism without syncope. *Vasc Med* 2003; 8(4): 257-61.
9. Koutkia P, Wachtel T.J. Pulmonary embolism presenting as syncope: case report and review of the literature. *Heart & Lung* 1999; 28 (5): 342-7.
10. Calvo-Romero JM, Perez-Miranda M, Bureo-Dacal P. Syncope in acute pulmonary embolism. *Eur J Emerg Med* 2004; 11(4): 208-9.
11. Kasper W, Konstantinides S, Geibel A, et al. Management strategies and determinants of outcome in acute major pulmonary embolism: results of a multicenter registry. *JACC* 1997; 30: 1165-71.
12. 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: 882-8.
13. Charnaja MA, Morozov JuA. Thrombosis in clinical practice. "GEOTAR Media", 2009.-224s Russian (Чарная М.А, Морозов Ю.А. Тромбозы в клинической практике. «ГЭОТАР – Медиа» 2009; 224 с).
14. Miller TH, Kruse JE. Evaluation of Syncope. *Am Fam Physician* 2005; 15; 72(8): 1492-500.
15. Simpson RJ, Podolak R, Mangano CA, et al. Vagal syncope during recurrent pulmonary embolism. *JAMA* 1983; 249(3): 390-3.
16. Jimenez D, Diaz G, Valle M, et al. Prognostic Value of Syncope in the Presentation of Pulmonary Embolism. *Arch Bronconeumol* 2005; 4: 385-8.
17. Eldadah ZA, Najjar SS, Ziegelstein RC. A Patient With Syncope, Only "Vagally" Related to the Heart. *Chest* 2000; 117: 1801-3.
18. Piazza G, Goldhaber SZ. Acute Pulmonary Embolism Part I: Epidemiology and Diagnosis. *Circulation* 2006; 114: e28-32.
19. Piazza G, Goldhaber SZ. Management of Submassive Pulmonary Embolism. *Circulation* 2010; 122: 1124-9.
20. Kucher N, Goldhaber SZ. Management of massive pulmonary embolism. *Circulation* 2005; 112: 28-32.
21. Stein PD, Terrin ML, Hales CA, et al. Clinical laboratory, roentgen graphic, and electrocardiographic findings in patients with acute pulmonary embolism and no pre-existing cardiac or pulmonary disease. *Chest* 1991; 100: 598-603.
22. Wilner C, Garnier-Crussard JP, Huyghe De Mahenge A, et al. Paroxysmal atrioventricular block, a cause of syncope in pulmonary embolism. *Presse Med* 1983; 12: 2987-9.
23. Berghaus TM, Haeckel T, Behr W, et al. Central thromboembolism is a possible predictor of right heart dysfunction in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Thromb Res* 2010; 126 (3): 201-5.
24. Kumasaka N, Sakuma M, Shirato K. Clinical features and predictors of in-hospital mortality in patients with acute and chronic pulmonary thromboembolism. *J Intern Med* 2000; 39(12): 1038-43.
25. Piazza G, Goldhaber SZ. Fibrinolysis for acute pulmonary embolism. *Vasc Med* 2010; 15(5): 419-28.
26. Ibrahim SA, Stone RA, Obrosky DS et al. Thrombolytic therapy and mortality in patients with acute pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2008; 168: 2183-90.
27. Morpurgo M, Zonzin P. Syncope in acute pulmonary embolism. *Ital Heart J* 2004; 5 (1): 3-5.
28. Meneveau N, Ming L P, Serinde MF, et al. In-hospital and long-term outcome after sub-massive and massive pulmonary embolism submitted to thrombolytic therapy. *Eur Heart J* 2003; 24(15): 1447-54.
29. Konstantinides S. Should thrombolytic therapy be used in patients with pulmonary embolism? *Am J Cardiovasc Drugs* 2004; 4(2): 69-74.
30. Daniels LB, Parker JA, Patel SR, et al. Relation of duration of symptoms with response to thrombolytic therapy in pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1997; 80: 184-8.