

Prise en charge d'une embolie pulmonaire grave

N. MENEVEAU

Points essentiels

- La présence d'un choc cardiogénique initial ou d'une hypotension artérielle systémique (définie par une pression artérielle systolique < 90 mmHg ou une chute de la pression artérielle systolique ≥ 40 mmHg pendant au moins 15 minutes) caractérise les EP à risque élevé, qui constituent une urgence vitale.
- Les EP à risque élevé représentent 5 % du total des EP aiguës et constituent une urgence vitale justifiant une prise en charge thérapeutique immédiate.
- L'existence de signes échographiques de cœur pulmonaire aigu chez un patient instable suspect d'EP peut suffire à envisager un traitement approprié (fibrinolyse ou embolectomie) sans autre confirmation diagnostique.
- Si l'état clinique du patient le permet, la réalisation d'un angioscanner est toutefois souhaitable.
- Les patients, avec choc cardiogénique et hypotension artérielle systémique, justifient l'instauration rapide d'un traitement thrombolytique.
- La plupart des contre-indications à la thrombolyse doivent, dans ce contexte de gravité extrême, être considérées comme relatives.
- Trois agents thrombolytiques avec AMM, l'actilyse, la streptokinase et l'urokinase, peuvent être utilisés dans cette indication. Il convient de privilégier les durées d'administration courtes. L'HNF est le seul anticoagulant validé en association au traitement thrombolytique.

Correspondance : Nicolas Meneveau, Service de Cardiologie, Pôle Cœur-Poumon, CHU Jean Minjoz, boulevard Fleming, 25030 Besançon cedex. E-mail : nicolas.meneveau@univ-fcomte.fr

- L'assistance hémodynamique et/ou respiratoire est parfois nécessaire chez les patients en état de choc ou avec hypotension sévère.
- L'embolctomie chirurgicale est une alternative thérapeutique efficace en cas de contre-indication au traitement thrombolytique ou d'échec de celui-ci chez les patients à haut-risque.
- La place de la thrombectomie percutanée pourrait s'envisager dans les mêmes indications que l'embolctomie chirurgicale, lorsque l'accès à la chirurgie cardiothoracique est impossible dans des délais très courts. Elle ne peut être réalisée que par des opérateurs entraînés ayant une bonne expérience de ce type de procédure.

1. Introduction

L'embolie pulmonaire (EP) aiguë reste associée à une morbidité et une mortalité élevées en dépit des différentes options thérapeutiques actuellement disponibles. Les études prospectives de cohorte rapportent des taux de mortalités hospitalières variant de 1 à 15 % en fonction de la sévérité du tableau clinique initial (1-3). Cette évolution, très variable d'une forme à l'autre, a conduit la Société Européenne de Cardiologie à proposer une stratification des EP en fonction du risque de décès précoce lié au phénomène thromboembolique, sans tenir compte de la sévérité de l'amputation vasculaire pulmonaire (4). La terminologie des EP massives, submassives, ou non massives, doit aujourd'hui être remplacée par une terminologie basée sur le risque de décès intrahospitalier ou à 30 jours. L'évaluation de ce risque repose sur la présence d'une instabilité hémodynamique, d'une dysfonction ventriculaire droite, ou d'une ischémie myocardique (tableaux 1 et 2).

La présence d'un choc cardiogénique initial ou d'une hypotension artérielle systémique (définie par une pression artérielle systolique < 90 mmHg ou une chute de la pression artérielle systolique \geq 40 mmHg pendant au moins 15 minutes) caractérise les EP à risque élevé, qui constituent une urgence vitale (4-6). La mortalité à 3 mois de ces patients est approximativement de 50 %, la plupart des décès survenant au décours immédiat du diagnostic (5, 6). Parmi les EP à risque « non élevé », on distingue les EP à risque intermédiaire et les EP à bas risque en fonction de la présence ou non de marqueurs de dysfonction ventriculaire droite ou d'ischémie myocardique, chez des patients dépourvus d'instabilité hémodynamique. Une dilatation du ventricule droit, une augmentation des pressions pulmonaires, du BNP ou du NT-proBNP, ainsi qu'une élévation de la troponine (I ou T), définissent les EP à risque intermédiaire qui sont associées à une mortalité précoce comprise entre 3 et 15 %. À l'inverse, l'absence de ces marqueurs de risques caractérise les EP à bas risque dont la mortalité précoce ne dépasse pas 1 %. Les stratégies diagnostiques et thérapeutiques de l'EP, reposent entièrement sur cette nouvelle stratification (4).

Tableau 1 – Principaux marqueurs de la stratification du risque dans l’EP

Marqueurs cliniques	– Choc – Hypotension artérielle systémique*
Marqueurs de dysfonction VD	– ETT : dilatation VD, Hypocinésie VD, HTAPs – Angio-Scanner : dilatation VD – Biologique : élévation BNP, NT-proBNP – Cathétérisme droit : élévation des pressions droites
Marqueurs d’ischémie myocardique	– Élévation troponine I ou T

* Définie par PAS < 90 mmHg ou baisse de PAS > 40 mmHg pdt > 15 min en dehors d’un trouble du rythme ventriculaire, d’un sepsis, ou d’une hypovolémie.
VD = ventricule droit, ETT = échographie transthoracique, HTAPs = hypertension artérielle pulmonaire systolique, BNP = brain natriuretic peptide.

Tableau 2 – Stratification du risque de décès précoce lié à l’EP

Risque de décès précoce lié à l’EP		Marqueurs de risque		
		Cliniques (choc, OTA)	Dysfonction VD	Ischémie myocardique
Risque élevé (> 15 %)		+	+	+
Risque non élevé	Risque intermédiaire (3-15 %)	–	+	+
			–	+
	+		–	
Bas risque (< 1 %)		–	–	–

VD = ventricule droit, OTA = hypotension artérielle systémique.

2. Stratégie diagnostique

Les différentes stratégies diagnostiques de l’EP privilégient une approche non invasive et s’articulent pour la plupart autour de l’angioscanner. La première étape du diagnostic chez les patients suspect d’EP à risque « non-élevé » repose sur l’évaluation de la probabilité clinique. Différentes stratégies sont ainsi validées, qui combinent probabilité clinique, dosage des D-dimères et alternativement angio-scanner ou l’association scintigraphie pulmonaire et écho-doppler veineux.

En cas de suspicion d’EP à haut-risque, la probabilité clinique est le plus souvent élevée, et l’examen le plus utile dans ce contexte est l’échographie cardiaque transthoracique. L’échocardiographie permet en effet d’éliminer un choc cardiogénique postinfarctus, une tamponnade, une valvulopathie aiguë, une dissection aortique, ou un choc hypovolémique. L’existence de signes échographiques de cœur pulmonaire aigu chez un patient instable suspect d’EP peut suffire à envisager un traitement approprié (fibrinolyse ou embolectomie) sans autre confirmation diagnostique (4). Si l’état clinique du patient le permet, la réalisation d’un angioscanner est toutefois souhaitable (figure 1). Dans tout les cas, l’angiographie pulmonaire doit être évitée, compte tenu du risque hémorragique lié à la thrombolyse et du caractère très instable du patient. La figure 2 résume la stratégie diagnostique recommandée dans la prise en charge de l’EP à haut-risque.

Figure 1 – Angioscanner pulmonaire montrant un volumineux thrombus obstruant l'artère pulmonaire droite, associé à des embolies lobaires gauches

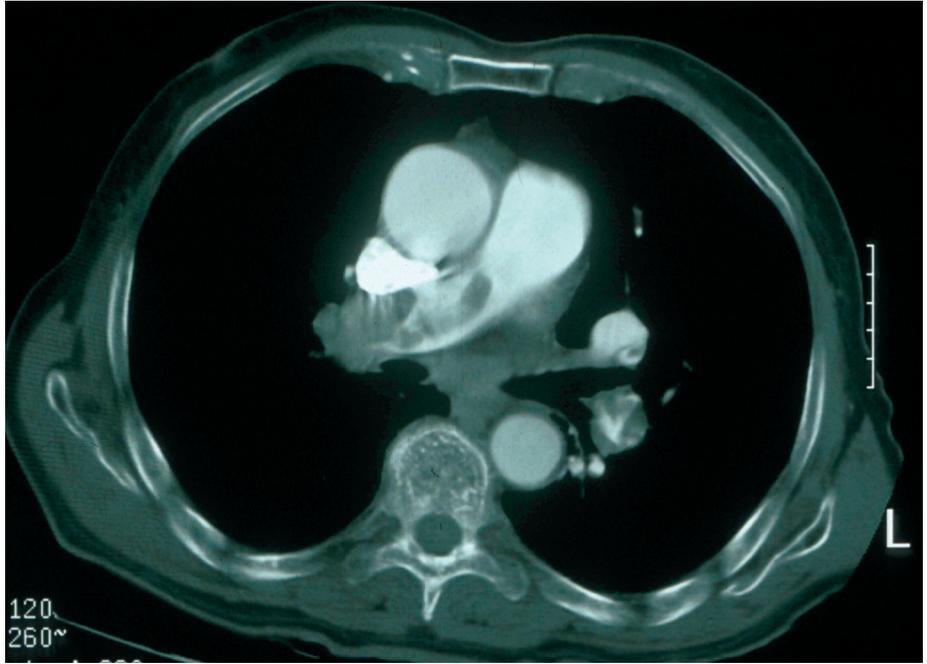
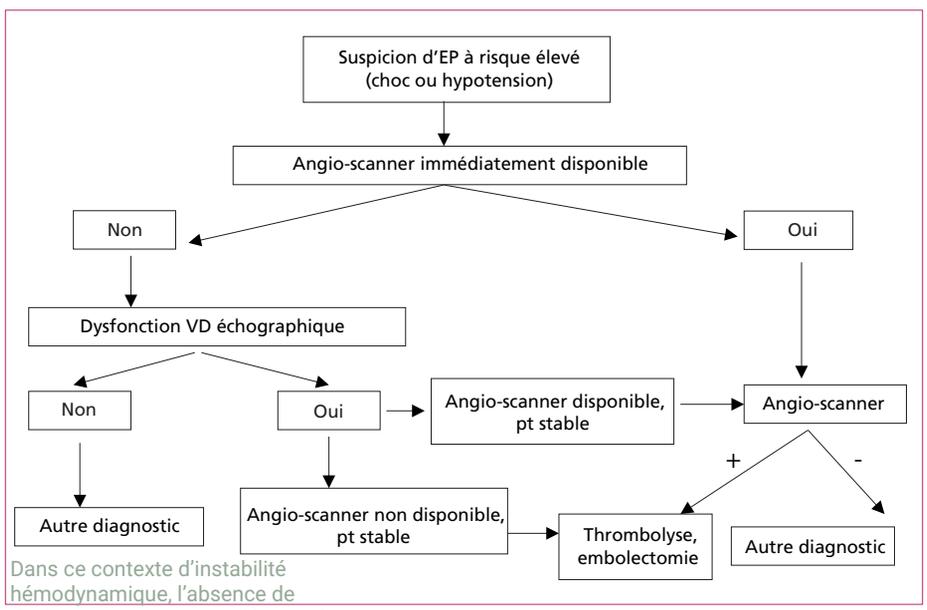


Figure 2 – Démarche diagnostique dans les suspicions d'EP à risque élevé



2.1. Échocardiographie Doppler transthoracique

L'échocardiographie doppler permet rarement d'affirmer le diagnostic d'EP, en visualisant la présence d'un thrombus dans l'artère pulmonaire ou les cavités droites, mais son intérêt est déterminant pour la prise en charge d'une EP à haut-risque. Dans ce contexte d'instabilité hémodynamique et clinique, l'absence de signes de dysfonction ventriculaire droite permet d'écarter le diagnostic d'EP.

Les critères de dysfonction ventriculaire droite varient d'une étude à l'autre, mais s'appuient le plus souvent sur la dilatation ventriculaire droite et la présence d'une hypertension artérielle pulmonaire mise en évidence chez plus de 25 % des patients est associée à un doublement de la mortalité (7). Les critères de dilatation ventriculaire droite reposent sur la mesure du rapport des diamètres télédiastoliques des ventricules droit et gauche (DTDVD, DTDVG). Un rapport DTDVD/DTDVG > 0,6 en coupe 4 cavités, un DTDVD > 30 mm en coupe parasternale grand axe, la présence d'un septum paradoxal ou d'une hypocinésie de la paroi libre du VD (signe de McConnel), sont autant de signes de dysfonction ventriculaire droite. Les critères d'hypertension artérielle pulmonaire reposent, quant à eux, sur la présence d'un flux d'insuffisance tricuspидienne > 2,5 m/s, un gradient de pression entre ventricule droit et oreillette droite > 30 mmHg. En absence de pathologie cardio-pulmonaire préexistante, la pression artérielle pulmonaire systolique ne peut excéder 60 mmHg dans le cadre de l'EP aiguë. L'association d'une EP aiguë et d'une pression artérielle pulmonaire systolique > 60 mmHg, doit faire évoquer un événement embolique récent compliquant un coeur pulmonaire chronique. L'intérêt du Doppler tissulaire dans l'appréciation de la performance myocardique du ventricule droit est actuellement en cours d'évaluation.

2.2. Angioscanner multicoupe

L'apport de l'angioscanner constitue une avancée déterminante dans la stratégie diagnostique de l'EP. La sensibilité et la spécificité sont respectivement de 83 et 96 % pour un scanner multicoupe. La visualisation d'un thrombus proximal ou segmentaire permet d'affirmer le diagnostic d'EP. En règle générale, un angioscanner multicoupe négatif permet d'exclure le diagnostic d'EP. Il est associé à un taux d'événements thromboemboliques à trois mois qui n'excède pas 1,5 % en l'absence de traitement anticoagulant (8). Le scanner pulmonaire offre, en outre, la possibilité d'apprécier la présence d'une éventuelle dysfonction ventriculaire droite par la mesure du rapport des diamètres télédiastoliques des ventricules droit et gauche. Ce critère est pourvu d'une puissante valeur pronostique. Un rapport DTDVD/DTDVG > 0,9 est présent chez 64 % des patients avec EP, et associé à une mortalité à 3 mois multipliée par 5 (4).

3. Prise en charge thérapeutique

Les EP à risque élevé représentent 5 % du total des EP aiguës et constituent une urgence vitale justifiant une prise en charge thérapeutique immédiate. Dans ce contexte, le traitement thrombolytique, l'embolectomie chirurgicale ou la throm-

bectomie percutanée constituent les seules options thérapeutiques susceptibles de lever l'obstacle à l'éjection du ventricule droit (9,10).

3.1. Traitement thrombolytique

Contrairement au traitement anticoagulant conventionnel qui prévient l'extension du thrombus, la thrombolyse permet la dissolution du caillot de fibrine et constitue le traitement de 1^{re} intention des EP à haut risque. La thrombolyse n'est pas recommandée pour les autres types d'EP et ne doit en aucun cas être utilisée dans la prise en charge des EP à bas risque. Le traitement thrombolytique est en règle générale associé à une amélioration hémodynamique plus rapide que celle observée sous héparine non fractionnée (HNF) avec une réduction de 12 % de l'obstruction vasculaire pulmonaire et de 38 % de la pression artérielle pulmonaire moyenne à 2 heures (11). La thrombolyse est d'autant plus efficace qu'elle est instaurée précocement dans les 48 premières heures, mais elle peut être envisagée jusqu'à 14 jours après le début des symptômes (12). Un échec de la thrombolyse, rapporté chez 8 % des patients traités, est défini par la persistance d'une instabilité hémodynamique clinique et de critères échocardiographiques de dysfonction ventriculaire droite au cours des heures suivant l'administration du traitement (13).

On dispose aujourd'hui de 11 études randomisées ayant évalué l'efficacité de la thrombolyse dans l'EP aiguë et cumulant un total de 748 patients. Beaucoup de ces études ont inclus des patients à bas risques dont le pronostic ne justifiait pas le recours à des stratégies thérapeutiques agressives. Les résultats des méta-analyses montrent une réduction non significative de 33 % du critère combiné associant récurrence embolique et décès (14). Seuls les patients avec EP à haut risque tirent bénéfice du traitement thrombolytique. Une étude randomisée de petite taille a montré que la thrombolyse était associée à une réduction significative de la mortalité comparée à l'HNF dans ce contexte (15). La lyse rapide du thrombus permet de corriger l'hypotension et de prévenir le choc cardiogénique irréversible qui conduit au décès dans près de 60 % des cas. Ces données ont été confirmées par une méta-analyse récente des études ayant inclus des patients avec EP à risque élevé. Le traitement thrombolytique était associé à une réduction de 50 % du risque de décès ou de récurrence embolique comparé à l'HNF (14).

Ces résultats ont conduit les recommandations américaines et européennes à considérer les patients avec choc cardiogénique et hypotension artérielle systémique comme justifiant l'instauration rapide d'un traitement thrombolytique (4,16). La plupart des contre-indications, dans ce contexte de gravité extrême, doivent être considérées comme relatives (tableau 3). Une étude randomisée multicentrique est en cours actuellement, qui évalue le bénéfice clinique d'une thrombolyse précoce chez les patients avec EP à risque intermédiaire (étude Peitho). Ce type d'EP est associé à une mortalité précoce comprise entre 3 et 15 % qui pourrait justifier une prise en charge plus agressive que le traitement anticoagulant conventionnel. La thrombolyse peut être considérée dans certaines EP à risque intermédiaire, en cas de pathologie cardio-vasculaire ou pulmonaire préexistantes, en portant une attention particulière au risque hémorragique.

Tableau 3 – Contre-indications du traitement thrombolytique

<p>Absolues :</p> <ul style="list-style-type: none"> • AVC hémorragique ou de nature indéterminée. • AVC ischémique < 6 mois. • Traumatisme SNC or néoplasme. • Traumatisme majeur, chirurgie, lésion tête < 3 semaines. • Hémorragie gastro-intestinale au cours du dernier mois. • Dissection aortique. • Troubles connus de l'hémostase, Syndrome hémorragique évolutif. 	<p>Relatives :</p> <ul style="list-style-type: none"> • AIT < 6 mois. • Traitement AVK en cours. • Grossesse ou post-partum < 1 semaine. • HTA réfractaire > 180/110 mmHg. • Insuffisance hépatique sévère. • Endocardite infectieuse. • Ulcère gastrique évolutif. • Manœuvres de ressuscitation. • Ponction d'organes non compressibles (foie, rein, PL).
---	--

Tableau 4 – Agents thrombolytiques validés dans le traitement de l'EP

	Dose
Streptokinase	250 000 UI IV en dose de charge sur 30 mn, suivi d'une perfusion IV de 100 000 UI/h sur 12-24 h Ou 1,5 millions UI IV sur 2 h
Urokinase	4 400 UI/kg IV en dose de charge sur 10 mn, suivi d'une perfusion IV de 4400 UI/kg/h sur 12-24 h Ou 3 millions UI IV sur 2 h
rtPA	100 mg IV sur 2 h Ou 0,6 mg/kg IV sur 15 mn (max 50 mg)

Le taux de complications hémorragiques sévères est en effet accru sous traitement thrombolytique, variant de 9 à 13 % selon les séries, avec un risque d'accident vasculaire cérébral hémorragique de 0,6 à 1,8 % (17-20). Il est probable que ce risque soit surévalué, si l'on considère que beaucoup des études prises en compte avaient recours à une stratégie diagnostique invasive qui comportait une angiographie pulmonaire aujourd'hui avantageusement remplacée par l'angio-scanner. En outre, les données du traitement thrombolytique dans l'infarctus myocardique rapportent des taux de complications hémorragiques sévères beaucoup moins élevés. Il n'en reste pas moins que ces données justifient d'évaluer systématiquement le rapport risque/bénéfice dans ce contexte.

Trois agents thrombolytiques avec AMM, l'actilyse, la streptokinase et l'urokinase, peuvent être utilisés dans cette indication (tableau 4). Il convient de privilégier les durées d'administration courtes plutôt que les perfusions prolongées 12 à 24 h utilisant les thrombolytiques de première génération (21). **L'HNF est le seul anticoagulant validé en association au traitement thrombolytique.** Elle doit être débutée en même temps que l'actilyse et au décours de l'administration des agents non fibrino-spécifiques (streptokinase et urokinase).

Des résultats satisfaisants ont également été obtenus avec l'administration d'un double bolus de reteplase (deux bolus IV de 10 UI séparés de 30 minutes). Un essai

randomisé multicentrique a récemment démontré la faisabilité et la sécurité d'emploi de l'administration de ténecteplase dans les EP à risques intermédiaires, aux doses habituellement utilisées dans l'infarctus myocardique (22). Enfin, la desmoteplase semblerait également prometteuse dans cette indication (23). Le recours à ces trois agents thrombolytiques n'est pas officiellement approuvé dans le cadre du traitement de l'EP.

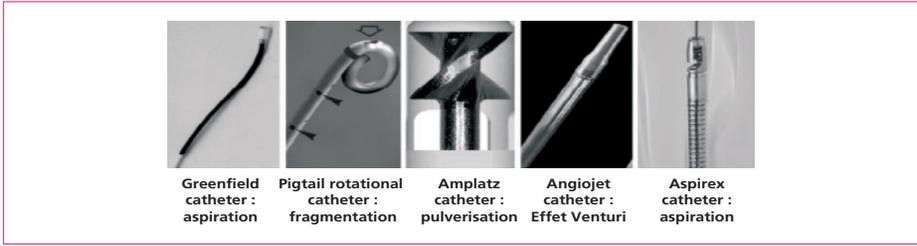
3.2. Autres thérapeutiques : assistance hémodynamique et ventilatoire, embolectomie chirurgicale, thrombectomie percutanée et filtre cave

L'assistance hémodynamique et/ou respiratoire est parfois nécessaire chez les patients en état de choc ou avec hypotension sévère. **Le remplissage vasculaire à l'aide de solutés macromoléculaires ne doit pas excéder 500 ml (4).** Le recours aux **amines pressives** permet d'améliorer le débit cardiaque chez les patients normotendus ayant un index cardiaque abaissé. Enfin, la ventilation mécanique assistée doit tenir compte de l'augmentation des pressions positives intrathoraciques qu'elle génère, responsables d'une baisse du retour veineux, et à terme d'une aggravation de l'insuffisance ventriculaire droite.

L'amélioration des résultats obtenus avec l'embolectomie chirurgicale permet aujourd'hui de l'envisager comme une alternative thérapeutique efficace en cas de contre indication au traitement thrombolytique ou d'échec de celui-ci chez les patients à haut risque (4). Jusqu'à un passé récent, l'embolectomie chirurgicale était confinée aux situations désespérées et était associée à une mortalité pouvant atteindre 80 %. Quelques séries prospectives récentes ont permis de montrer que cette approche chirurgicale réalisée par des équipes entraînées, dans le cadres d'EP à risque intermédiaire, était associée à un pronostic identique à celui obtenu avec un traitement conventionnel (24, 25). En dehors des contre-indications au traitement thrombolytique, **les patients n'ayant pas répondu de façon optimale à la thrombolyse justifient également le recours à la chirurgie.** Dans cette dernière situation, l'embolectomie chirurgicale de sauvetage se montre plus efficace et surtout moins hémorragique que la répétition de la thrombolyse (13). Le transfert des patients n'ayant pas répondu au traitement thrombolytique vers un centre hospitalier pourvu d'une chirurgie cardiothoracique, paraît aujourd'hui justifié.

La place de la thrombectomie percutanée est, quant à elle, plus difficile à définir, et pourrait s'envisager dans les mêmes indications que l'embolectomie chirurgicale, lorsque l'accès à la chirurgie cardiothoracique est impossible dans des délais très courts. Les données de la littérature se limitent à de courtes séries ou des case-reports. On ne dispose d'aucune étude randomisée permettant de comparer la thrombectomie percutanée avec l'embolectomie chirurgicale ou même la thrombolyse dans le cadre des EP à haut risque. Différents types de cathéters sont aujourd'hui disponibles permettant la fragmentation du thrombus, son aspiration, sa lyse mécanique (figure 3) (26). Le taux de succès clinique défini par une amélioration hémodynamique immédiate est de l'ordre de 80 %, et est associé à un taux de mortalité variant de 0 à 25 % selon les séries. Cette approche percutanée est toutefois limitée par un certain nombre de complications potentielles.

Figure 3 – Cathéters de thrombectomie percutanée d’après Kucher N. et al. Chest ; 132 : 657-63



Ces procédures nécessitent en effet une approche vasculaire avec cathétérisation sélective des artères pulmonaires et injection de produit de contraste. La survenue d’une perforation du ventricule droit ou de l’artère pulmonaire constitue la complication la plus grave, pouvant conduire à une tamponnade ou à une hémorragie intra-pulmonaire. La procédure doit être interrompue dès qu’une amélioration des conditions hémodynamiques est obtenue. La survenue d’embolisations distales est susceptible d’aggraver l’instabilité hémodynamique. Une perte sanguine conséquente, une réaction anaphylactique ou une néphropathie induite par l’administration de produit de contraste iodé, des arythmies ventriculaires graves ou plus fréquemment des complications hémorragiques liées à l’accès vasculaire sont également à prendre en considération. Pour toutes ces raisons, la thrombectomie percutanée ne peut être réalisée que par des opérateurs entraînés ayant une bonne expérience de ce type de procédure.

L’interruption de la veine cave inférieure par un filtre définitif est associée à une réduction du risque de récurrence embolique à court terme, mais également à un risque accru de thrombose veineuse profonde et de syndrome postphlébitique à plus long terme. Les indications de filtre-cave doivent se limiter aux contre-indications absolues au traitement anticoagulant chez les patients ayant un risque élevé de récurrences thromboemboliques veineuses (4). La survenue de récurrence embolique sous traitement anticoagulant bien conduit peut également faire l’objet d’une indication d’interruption de veine cave inférieure.

4. Conclusion

Un certain nombre d’avancées sont survenues au cours de ces dernières années dans la prise en charge de l’EP à haut risque. Le diagnostic repose aujourd’hui sur des stratégies séquentielles non invasives qui s’articulent autour de l’angioscanner multicoupe et l’échocardiographie transthoracique.

La thrombolyse reste le traitement de première intention des EP à risque élevé en association au traitement anticoagulant par HNF. L’amélioration des résultats obtenus avec l’embolectomie chirurgicale permet aujourd’hui de l’envisager comme une alternative thérapeutique efficace en cas de contre-indication au

traitement thrombolytique ou d'échec de celui-ci. La thrombectomie percutanée pourrait s'envisager dans les mêmes indications, lorsque l'accès à la chirurgie cardiothoracique est impossible ou retardé.

Références

1. Stein P.D., Kayali F., Olson R.E. Estimated case fatality rate of pulmonary embolism, 1979 to 1998. *Am J Cardiol* 2004 ; 93 : 1197-9.
2. Carson J.L., Kelley M.A., Duff A. et al. The clinical course of pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1992 ; 326 : 1240-5.
3. Goldhaber S.Z., Visani L., De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet* 1999 ; 353 : 1386-9.
4. Torbicki A., Perrier A., Konstantinides S. et al. 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.
5. Laporte S., Mismetti P., Decousus H. et al. Clinical predictors for fatal pulmonary embolism in 15,520 patients with venous thromboembolism: findings from the Registro Informatizado de la Enfermedad TromboEmbolica venosa (RIETE) Registry. *Circulation* 2008 ; 117 : 1711-6.
6. Kucher N., Rossi E., De Rosa M., Goldhaber S.Z. Massive pulmonary embolism. *Circulation* 2006 ; 113 : 577-82.
7. Kucher N., Rossi E., De Rosa M., Goldhaber S.Z. Prognostic role of echocardiography among patients with acute pulmonary embolism and a systolic arterial pressure of 90 mm Hg or higher. *Arch Intern Med* 2005 ; 165(15) : 1777-81.
8. Becattini C., Agnelli G., Vedovati M.C., Pruszczyk P., Casazza F., Grifoni S., Salvi A., Bianchi M., Douma R., Konstantinides S., Lankeit M., Duranti M. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism: diagnosis and risk stratification in a single test. *Eur Heart J* 2011 ; 32 : 1657-63.
9. Goldhaber S.Z. Advanced treatment strategies for acute pulmonary embolism, including thrombolysis and embolectomy. *J Thromb Haemost* 2009 ; 7 Suppl 1 : 322-7.
10. Meneveau N. Therapy for acute high-risk pulmonary embolism: thrombolytic therapy and embolectomy. *Curr Opin Cardiol* 2010 ; 25 : 560-7.
11. Lankeit M., Konstantinides S. Thrombolysis for pulmonary embolism: Past, present and future. *Thromb Haemost* 2010 ; 103 : 877-83.
12. Konstantinides S., Tiede N., Geibel A. et al. Comparison of alteplase versus heparin for resolution of major pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1998 ; 82 : 966-70.
13. Meneveau N., Seronde M.F., Blonde M.C. et al. Management of unsuccessful thrombolysis in acute massive pulmonary embolism. *Chest* 2006 ; 129 : 1043-50.
14. Wan S., Quinlan D.J., Agnelli G., Eikelboom J.W. Thrombolysis compared with heparin for the initial treatment of pulmonary embolism: a meta-analysis of the randomized controlled trials. *Circulation* 2004 ; 110 : 744-9.
15. Jerjes-Sanchez C., Ramirez-Rivera A., de Lourdes Garcia M. et al. Streptokinase and Heparin versus Heparin Alone in Massive Pulmonary Embolism: A Randomized Controlled Trial. *J Thromb Thrombolysis* 1995 ; 2 : 227-9.
16. Kearon C., Kahn S.R., Agnelli G. et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008 ; 133 : 454S-545S.

17. Kanter D.S., Mikkola K.M., Patel S.R. et al. Thrombolytic therapy for pulmonary embolism. Frequency of intracranial hemorrhage and associated risk factors. *Chest* 1997 ; 111 : 1241-5.
18. Stein P.D., Hull R.D., Raskob G. Risks for major bleeding from thrombolytic therapy in patients with acute pulmonary embolism. Consideration of noninvasive management. *Ann Intern Med* 1994 ; 121 : 313-7.
19. Konstantinides S. Clinical practice. Acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2008 ; 359 : 2804-13.
20. Meyer G., Gisselbrecht M., Diehl J.L. et al. Incidence and predictors of major hemorrhagic complications from thrombolytic therapy in patients with massive pulmonary embolism. *Am J Med* 1998 ; 105 : 472-7.
21. Meneveau N., Schiele F., Metz D. et al. 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 : 1057-63.
22. Becattini C., Agnelli G., Salvi A. et al. Bolus tenecteplase for right ventricle dysfunction in hemodynamically stable patients with pulmonary embolism. *Thromb Res* 2010 ; 125 : e82-6.
23. Tebbe U., Bramlage P., Graf A. et al. Desmoteplase in acute massive pulmonary thromboembolism. *Thromb Haemost* 2009 ; 101 : 557-62.
24. Leacche M., Unic D., Goldhaber S.Z. et al. Modern surgical treatment of massive pulmonary embolism: results in 47 consecutive patients after rapid diagnosis and aggressive surgical approach. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005 ; 129 : 1018-23.
25. Aklog L., Williams C.S., Byrne J.G., Goldhaber S.Z. Acute pulmonary embolectomy: a contemporary approach. *Circulation* 2002 ; 105 : 1416-9.
26. Kucher N. Catheter embolectomy for acute pulmonary embolism. *Chest* 2007 ; 132 : 657-63.