



АССОЦИАЦИЯ  
ФЛЕБОЛОГОВ  
РОССИИ



INTERNATIONAL UNION  
OF PHLEBOLOGY

---

# ФЛЕБОЛОГИЯ

---

№4 • 2010 • том 4

---



---

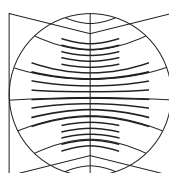
Современная антикоагулянтная терапия

■  
Тромболитическая терапия ТЭЛА

■  
Лечение венозных язв

■  
Недостаточность перфорантных вен

---



МедиаСфера

## Тромболитическая терапия острой массивной тромбоэмболии легочных артерий рекомбинантной проурокиназой

Д.м.н., проф. А.А. КАРПЕНКО\*, м.н.с., асп. М.В. СТАРОСОЦКАЯ, к.м.н. М.А. ЧЕРНЯВСКИЙ, д.м.н., проф. А.М. ЧЕРНЯВСКИЙ, к.б.н., в.н.с. А.А. БЕЛОГУРОВ, к.б.н., с.н.с. Е.П. ДЕЛЬВЕР

### Thrombolytic therapy of acute massive thromboembolism of the pulmonary artery with the use of recombinant prourokinase

A.A. KARPENKO, M.V. STAROSOTSKAYA, M.A. CHERNYAVSKY, A.M. CHERNYAVSKY, A.A. BELOGUROV, E.P. DEL'VER

Новосибирский НИИ патологии кровообращения им. акад. Е.Н. Мешалкина; Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздравсоцразвития России, Москва

Представлен опыт применения и оценка эффективности тромболитической терапии пулолазой (рекомбинантный активатор плазминогена урокиназного типа) у 40 больных с острой массивной тромбоэмболией легочных артерий за период 2008—2010 гг. У 75% больных наступило существенное растворение тромбов с нормализацией давления в легочных артериях, стабилизацией системной гемодинамики и газообмена. Полученные результаты показали высокую тромболитическую эффективность препарата, что позволяет рекомендовать ее к дальнейшему клиническому применению у этой категории больных.

*Ключевые слова:* рекомбинантный активатор плазминогена урокиназного типа, рекомбинантная проурокиназа, пулолаза, острая тромбоэмболия легочных артерий, катетерная фрагментация тромбов, тромболизис.

This paper was designed to summarize the experience with the use of purolase, the recombinant urokinase type plasminogen activator, for the treatment of 40 patients presenting with acute massive thromboembolism of the pulmonary artery during the period from 2008 to 2010. The well-apparent dissolution of thrombi, normalization of blood pressure in pulmonary arteries, and stabilization of systemic hemodynamics and gas exchange were documented in 75% of the patients. The results of the study demonstrate the high thromolytic efficacy of purolase and provide a basis for recommending it for the treatment of patients presenting with acute massive thromboembolism of the pulmonary artery.

*Key words:* recombinant prourokinase, purolase, acute thromboembolism of pulmonary arteries, catheter-assisted thrombus fragmentation, thrombolysis.

Тромбоэмболия легочных артерий (ТЭЛА) занимает третье место после инфаркта и инсульта в структуре смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. В развитых странах ежегодно от ТЭЛА погибает около 0,1% населения. Летальность при ТЭЛА без патогенетической терапии превышает 40%, при массивном характере поражения достигает 70%, а при своевременно начатом лечении колеблется от 2 до 8%.

У 0,1—0,5% больных, переживших острую ТЭЛА, развивается постэмболическая легочная гипертензия, при этом 5-летняя выживаемость пациентов с давлением в легочных артериях свыше 40 мм рт.ст. составляет 30%, а при 50 мм рт.ст. и выше — только 10%.

Наиболее эффективным методом лечения ТЭЛА является тромболитическая терапия [1]. Она позволяет достаточно быстро восстановить кровоток по окклюзированной легочным артериям. Однако традиционное внутривенное введение стрептокиназы сопровождается нередко аллергическими реакциями. Кроме того, данная терапия малоэффективна при окклюзирующих эмболах и сроках тромбоэмболии больше 14 дней. Обнадеживающие результаты дает комбинированное лечение: катетерная

фрагментация и локальное введение современных рекомбинантных тромболитических препаратов в толщу обтурирующих эмболов [2—5].

С целью повышения эффективности лечения острой ТЭЛА нами разработана методика системной и локальной тромболитической терапии препаратом пулолаза (проурокиназа рекомбинантная). Это тромболитический препарат третьего поколения, разработанный Российским кардиологическим научно-производственным комплексом Минздравсоцразвития России и Научно-производственным предприятием «Техноген» (Россия). Он представляет собой модифицированный рекомбинантный фибринспецифичный активатор плазминогена урокиназного типа. Активатор производится штаммом бактерии *E. coli*, в которую встраивается плазида, несущая ген модифицированной молекулы нативной проурокиназы человека с заменой 24 аминокислотных остатков эндотелиального фактора роста (ЭФР) (N-концевого домена). Изменение аминокислотной последовательности ЭФР привело к тому, что синтезированная молекула не связывается со специфическими рецепторами на поверхности клеток и таким образом не способна создавать какие-либо потен-

циально возможные побочные эффекты, связанные с активизацией регуляторных процессов, контролирующих миграцию клеток и ремоделирование тканей.

Полученный фермент представляет собой одноцепочечную молекулу с молекулярной массой 46 000 Да. Она состоит из двух полипептидных цепей-доменов с молекулярными массами 17 000 и 29 000 Да. Один из доменов содержит регуляторную, а другой — каталитическую часть фермента, при этом они соединены между собой дисульфидным мостиком. С помощью своей регуляторной части рекомбинантная проурокиназа специфически взаимодействует с фибринсвязанным плазминогеном и катализирует превращение плазминогена в плазмин — протеазу, способную растворять фибриновые сгустки (тромбы).

Рекомбинантная проурокиназа преимущественно активирует фибринсвязанный плазминоген, который имеет другую конформацию нежели циркулирующий плазминоген. Кроме того, в области тромба рекомбинантная проурокиназа не ингибируется специфическими ингибиторами, присутствующими в плазме крови. В результате тромболитический препарат действует преимущественно в области тромба.

## Материал и методы

Эффективность тромболитической терапии с помощью рекомбинантной проурокиназы была изучена у 40 больных с диагнозом острой ТЭЛА, наблюдавшихся в Новосибирском НИИ патологии кровообращения им. Е.Н. Мешалкина в 2008—2010 гг. Средний возраст пациентов составил  $60 \pm 7,1$  года, среди них были 19 (47,5%) женщин и 21 (52,5%) мужчина. Больные поступили в клинику по экстренным показаниям спустя  $12 \pm 2$  дня с момента возникновения первых клинических симптомов заболевания. Источником ТЭЛА во всех наблюдениях был тромбоз магистральных вен нижних конечностей. Клиническими признаками заболевания у всех больных была одышка, у 30 (75%) боли в грудной клетке, у 22 (55%) кашель, у 7 (18%) кровохарканье и у 7 (18%) эпизод потери сознания в анамнезе.

Верификацию диагноза во всех случаях проводили с помощью ангиопульмонографии. Индекс Миллера при этом составил  $26,8 \pm 0,9$  балла, систолическое давление в легочной артерии  $60 \pm 7,2$  мм рт.ст.

После ангиографии осуществляли катетерную фрагментацию тромбоемболов с одновременным введением в толщу тромбов раствора рекомбинантной проурокиназы в дозе 4 000 000 МЕ. Для этой цели содержимое двух флаконов препарата разводили в 40 мл раствора хлорида натрия. Затем общий объем раствора доводили до 100 мл, после чего его вводили в толщу тромбоемболов через катетер Schmitz—Rode путем коротких толчкообразных движений поршнем шприца в объеме до 5 мл каждый. Одновременно осуществляли вращательное и поступательное перемещение кончика ангиографического катетера в дистальном и проксимальном направлении по окклюзированным тромбоемболами легочным артериям. Между дробными введениями препарата делали паузу в течение 1—2 мин. Данную процедуру проводили в течение 15—20 мин. После локального введения 100 мл раствора продолжали дополнительное системное введение тромболитического препарата в палате интенсивной терапии. Для этой цели содержимое одного или двух флаконов рекомбинантной проурокиназы (2 000 000 — 4 000 000 МЕ) разводили в 50

или 100 мл раствора хлорида натрия. Полученный объем вводили инфузодомом в течение 60—90 мин. Для снижения риска геморрагических осложнений в период введения препарата гепаринотерапию не проводили.

Тромболизис завершали постоянным введением гепарина на протяжении 24—48 ч со скоростью 1000—2000 ЕД в час под контролем активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ). В последующем продолжали антикоагулянтную терапию дробным введением нефракционированного или низкомолекулярного гепарина, либо варфарина под контролем международного нормализованного отношения (МНО) по общепринятой схеме лечения острой ТЭЛА. Средняя доза вводимой рекомбинантной проурокиназы составила  $7\,000\,000 \pm 280\,000$  МЕ.

Эффективность тромболизиса оценивали при помощи контрольной ангиопульмонографии, которую выполняли спустя 3—5 сут после его завершения.

## Результаты

В результате лечения у 30 (75%) больных наступило существенное растворение тромбов с нормализацией давления в легочных артериях, стабилизацией системной гемодинамики и газообмена. Среднее систолическое давление в легочных артериях снизилось с  $56,8 \pm 2,1$  до  $29,2 \pm 1,6$  мм рт.ст., а индекс Миллера с  $27,3 \pm 2,3$  до  $14 \pm 1,6$  балла (рис. 1—4).

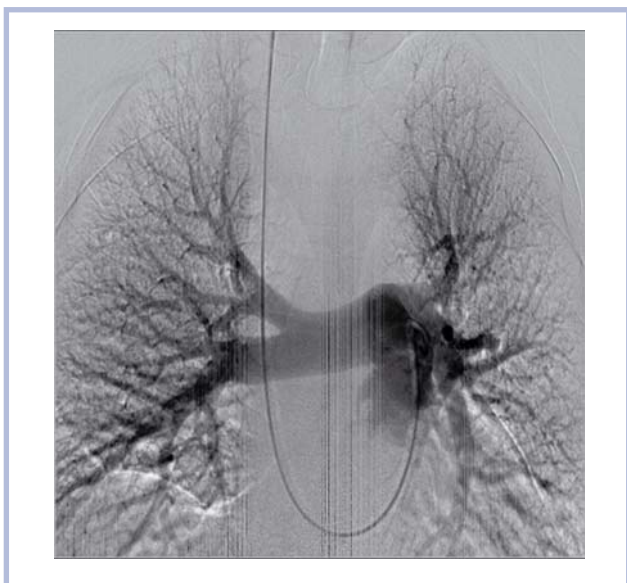
У 8 (20%) больных произошло частичное растворение тромбоемболов с уменьшением легочной гипертензии и клиническим улучшением. Систолическое давление в легочной артерии при этом снизилось с  $59 \pm 2,1$  до  $36 \pm 3,3$  мм рт.ст., а индекс Миллера — с  $27 \pm 1,5$  до  $17 \pm 1,6$  балла.

2 (5%) пациентам в связи с сохраняющейся правожелудочковой недостаточностью и отсутствием реканализации эмболов на контрольных ангиопульмограммах через 48—72 ч после завершения тромболизиса выполнена



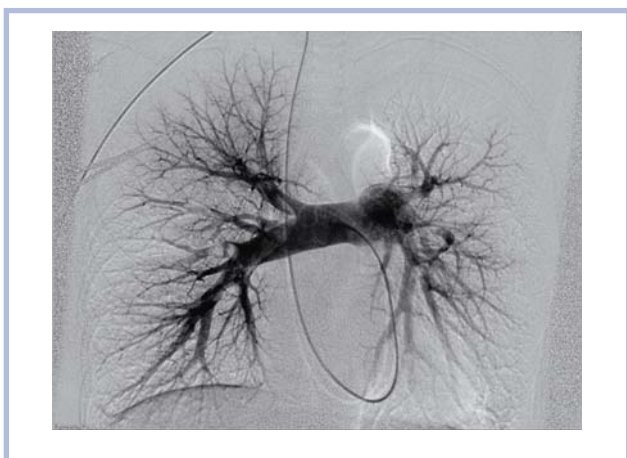
**Рис. 1.** Ангиопульмограмма больного К.

Имеется эмболическая окклюзия (68%) правой и левой главных и долевых легочных артерий. Индекс Миллера 26 баллов. Давление в легочной артерии 70/12 мм рт.ст.



**Рис. 2.** Ангиопульмонограмма больного **К.** после проведения фрагментации и тромболитической терапии рекомбинантной проурокиназой в дозе 6 000 000 МЕ.

Отмечается восстановление просвета главной легочной артерии с пристеночной реканализацией в нижнедолевой артерии справа и нижнедолевой артерии слева. Индекс Миллера 12 баллов. Давление в легочной артерии 21/12 мм рт.ст.



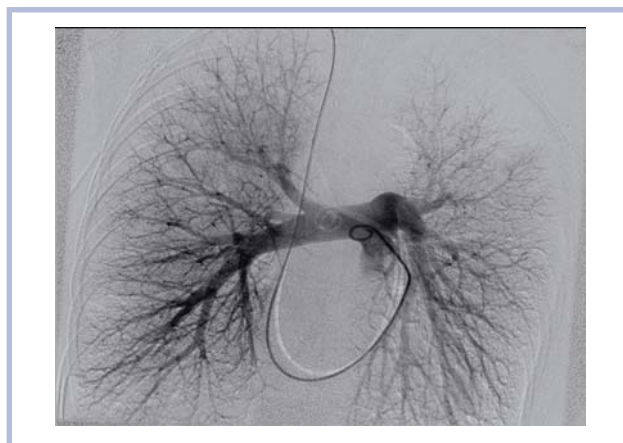
**Рис. 3.** Ангиопульмонограмма больной **Н.**

Имеется тромбоз в главной легочной артерии, стенозирующий просвет на 90%, окклюзия средней долевой артерии справа. Индекс Миллера 21 балл. Давление в легочной артерии 35/19 мм рт.ст.

тромбэмболектомия из легочных артерий. При этом исходный индекс Миллера у больных был  $29,5 \pm 1,2$  балла, а давление в легочной артерии —  $69,5 \pm 16,4$  мм рт.ст.

Летальных случаев при применении рекомбинантной проурокиназы не было.

Из осложнений у 27 (68%) больных наблюдали паракатетерные подкожные гематомы, у 1 пациента развилось желудочно-кишечное кровотечение, которое потребовало



**Рис. 4.** Ангиопульмонограмма больной **Н.** после проведения катетерной фрагментации тромбов, тромболитической терапии рекомбинантной проурокиназой в дозе 8 000 000 МЕ.

Отмечается полное восстановление просвета всех ветвей легочных артерий, дефектов наполнения не выявлено. Индекс Миллера 5 баллов. Давление в легочной артерии 15 мм рт.ст.

переливания компонентов крови и проведения экстренной гастрофиброскопии и местного гемостаза.

Отдаленные результаты проследили у 31 больного. Период наблюдения составил от 3 до 24 мес. Оценку проводили на основании инструментальной и клинической картины. У всех больных для исследования сократительной способности правого желудочка, давления в легочной артерии выполняли эхокардиографию. Перфузионную сцинтиграфию легких провели 11 пациентам, мультиспиральную компьютерную томографию легочных артерий и ангиопульмонографию — 2.

У пациентов с положительным непосредственным результатом тромболитизиса в отдаленные сроки отмечали постепенное повышение толерантности к физической нагрузке и восстановление трудоспособности. Рецидивов ТЭЛА не наблюдали. Через 6—12 мес давление в легочной артерии по данным эхокардиографии снизилось с  $42,5 \pm 4,2$  до  $31,4 \pm 1,4$  мм рт.ст. ( $p=0,01$ ). Умер 1 больной через 20 мес после оперативного лечения на фоне тромбоза нижней полой вены с прогрессированием тромбообразования на проксимальной границе кава-фильтра и массивной ТЭЛА.

У 6 больных с частичным восстановлением кровотока в результате тромболитизиса в дальнейшем наблюдалось постепенное уменьшение одышки с повышением толерантности к физической нагрузке. Давление в легочной артерии, по данным эхокардиографии, снизилось с  $49,9 \pm 7,2$  до  $34,6 \pm 2,6$  мм рт.ст. ( $p=0,06$ ). На контрольной перфузионной сцинтиграфии легких отметили улучшение перфузии легких. В этой группе умерли 2 больных вследствие прогрессирования онкологического заболевания.

После тромбэмболектомии из ветвей легочных артерий в отдаленном периоде обследована 1 больная. Пациентка отмечает клиническое улучшение после оперативного лечения, отсутствие симптомов дыхательной недостаточности. Давление в легочной артерии, по данным эхокардиографии, снизилось с 63 до 33 мм рт.ст. По данным

международного опросника SF-36, отмечено улучшение показателей общего здоровья и жизнеспособности.

## Обсуждение

На сегодняшний день, согласно международным рекомендациям по диагностике и лечению ТЭЛА, тромболизис является основным методом лечения больных группы высокого риска, у которых имеется кардиогенный шок и/или персистирующая артериальная гипотония [1]. В большинстве случаев в результате тромболитической терапии удается добиться раннего растворения эмболов с восстановлением кровотока по легочным артериям в течение 6—14 дней. Одним из первых тромболитических препаратов является стрептокиназа. Так, Н.Н. Малиновский описывает опыт проведения системной тромболитической терапии у 76 больных с субмассивной и массивной ТЭЛА с помощью стрептазы. Полное выздоровление достигнуто у 66 (86%), из них у 2 больных после успешной реанимации, проведенной в связи с клинической смертью, обусловленной ТЭЛА [6]. Вместе с тем этот препарат имеет некоторые недостатки. Во-первых, стрептаза в равной степени активизирует плазминоген крови, не связанный с тромботическими массами, в связи с чем для достижения тромболитического эффекта необходимо вводить большие дозы препарата. Во-вторых, введение препарата может сопровождаться анафилактическими реакциями и геморрагическими осложнениями, а выраженные антигенные свойства стрептокиназы делают невозможным ее повторное применение начиная с 5-го дня от первого введения. Кроме этого, при окклюзирующем поражении легочных артерий проникновение тромболитика в толщу тромбозов становится проблематичным. В связи с этим были предложены различные варианты внутритромботического катетерного тромболизиса.

Рядом авторов [7—9] было отмечено, что катетерное механическое разрушение тромбозов с локальным введением тромболитика более эффективно, чем системная тромболитическая терапия. Т. Нигуяки и соавт. описывают успешное применение катетерной фрагментации и селективного введения тканевого активатора плазминогена у 25 больных с ТЭЛА. Были получены следующие результаты: у всех пациентов отмечено клиническое улучшение, подтвержденное ангиографическими данными: средний индекс Миллера снизился с 22,2 до 13,06 балла, среднее инвазивное давление в легочной артерии снизилось с 36,2 до 22,4 мм рт.ст.

Похожие результаты были получены М. Fava и соавт. [8] в результате катетерной фрагментации тромбов и селективного введения урокиназы у 16 пациентов. В 14 (87,5%) случаях отмечено полное восстановление просвета легочных артерий с нормализацией давления в легочной артерии.

Проведенное нами исследование показало высокую тромболитическую активность рекомбинантного фибринспецифичного активатора плазминогена урокиназного типа при лечении больных с острой массивной ТЭЛА. При высокой эффективности препарат обладает хорошей переносимостью, не вызывает аллергических реакций и угрожающих жизни кровотечений. Полученные нами результаты лечения массивной ТЭЛА сопоставимы с таковыми отмеченными рядом авторов при использовании других известных современных тромболитических препаратов (тканевой активатор плазминогена, урокиназа). Накопленный нами опыт лечения острой субмассивной и массивной ТЭЛА рекомбинантным активатором плазминогена урокиназного типа пулолазой позволяет рекомендовать ее к дальнейшему клиническому применению у этой категории больных.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *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. *Eur Heart J* 2008;29:2276—2315.
2. *Brady A.J.B., Crake T., Oakley C.M.* Mechanical Fragmentation and Pharmacologic Thrombolysis in Massive Pulmonary Embolism. *Lancet* 1991;338:1186—1189.
3. *Digonnet A., Moya-Plana A., Aubert S. et al.* Thrombolytic therapy of pulmonary embolism. In *Cardiovasc Thorac Surg* 2007;6:1:27—29.
4. *Goldhaber S.Z., Elliott C.G.* Acute Pulmonary Embolism: Part I Epidemiology, Pathophysiology, and Diagnosis. *Circulation* 2003;108:2726—2729.
5. *Ahmed P., Khan A.A., Smith A. et al.* Expedient pulmonary embolectomy for acute pulmonary embolism: improved outcomes. *Int Cardiovasc Thorac Surg* 2008;7:4:591—594.
6. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений. *Флебология* 2010;4:2:1.
7. *Tajima H., Murata S., Nakazawa K., Mine T., Ueda H.* Hybrid endovascular interventional treatment of acute pulmonary thromboembolism: mechanical fragmentation, local fibrinolytic therapy, and clot aspiration. *Circ* 2009;120:4:430.
8. *Fava M., Loyola S., Flores P., Huete I.* Mechanical fragmentation and pharmacologic thrombolysis in massive pulmonary embolism. *J Vasc Int Radiol* 1997;8:2:261—266.
9. *Yamamoto T., Murai K., Tokita Y. et al.* Thrombolysis with a novel modified tissue-type plasminogen activator, monteplase, combined with catheter-based treatment for major pulmonary embolism. *Circulat J* 2009;73:1:106—110.