

**Федеральное государственное учреждение  
«Новосибирский научно-исследовательский институт патологии  
кровообращения имени академика Е.Н.Мешалкина»  
Министерства здравоохранения и социального развития  
Российской Федерации**

630055, Новосибирск, Речкуновская,15, www.meshalkinclinic.ru

**Федеральное государственное учреждение  
«Российский кардиологический научно-производственный комплекс»  
Министерства здравоохранения и социального развития  
Российской Федерации**

121552, Москва, 3-я Черепковская, 15а



# **Тромболитическая терапия тромбоэмболии легочных артерий рекомбинантным активатором плазминогена урокиназного типа Пуролазой**

Медицинская технология

НОВОСИБИРСК 2010

Серия АА



0001039

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ В СФЕРЕ  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ

## РАЗРЕШЕНИЕ

НА ПРИМЕНЕНИЕ НОВОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ

ФС № 2011/ 104

от « 12 » мар 2011 г.

**«Тромболитическая терапия тромбозмболии легочных артерий рекомбинантным активатором плазминогена урокиназного типа Пуролазой»**

Разрешение выдано на имя: Федеральное государственное учреждение «Новосибирский научно-исследовательский институт патологии кровообращения имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации (630055, г. Новосибирск, ул. Речкуновская, д.15).

### Показания к использованию медицинской технологии:

- Острая субмассивная и массивная тромбозмболия легочных артерий.

### Противопоказания к использованию медицинской технологии:

- Заболевания, проявляющиеся повышенной кровоточивостью (геморрагические диатезы – гемофилия, тромбоцитопения и т.д.) или состояния с высоким риском развития кровотечений.
- Повышенная индивидуальная чувствительность к Пуролазе.
- Обширное хирургическое вмешательство или обширная травма давностью до 4-х недель.
- Реанимационные мероприятия, потребовавшие интенсивного непрямого массажа сердца, включая сердечно-легочную реанимацию более 10 мин.
- Кардиогенный шок (IV класс по Киллипу).
- Заболевания печени с выраженными нарушениями системы гемостаза.



Продолжение

Лист 2 из 3

ФС № 2011/ 104от « 12 » мар 2011 г.

- Диабетическая геморрагическая ретинопатия.
- Предшествующий геморрагический инсульт.
- Систолическое АД свыше 180 мм.рт.ст. или диастолическое АД свыше 110 мм.рт.ст., рефрактерное к лечению.
- Подозрение на расслоение аорты.
- Септический эндокардит.
- Беременность.

**Возможные осложнения при использовании медицинской технологии и способы их устранения:**

- Кровотечения различной степени тяжести. Местные кровотечения – дополнительные вмешательства не требуются. Внутренние кровотечения или геморрагический инсульт – немедленная остановка введения препарата, при необходимости переливание компонентов крови.
- Передозировка (интоксикация) Пуролазой. Небольшие кровотечения останавливаются без прекращения введения Пуролазы путем временного отключения инфузии гепарина с дополнительным контролем активированного частичного тромбопластинового времени. Жизнеугрожающие кровотечения – остановить введение Пуролазы, назначить свежемороженную плазму или цельную кровь. При необходимости для нейтрализации эффекта Пуролазы ввести антифибрилитическое средство (апротинин, аминокaproновую или транексамовую кислоту).

Серия АБ



0005482

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ В СФЕРЕ  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ

Продолжение

Лист 3 из 3

ФС № 2011/ 104

от « 12 » мая 2011 г.

- Риск кровотечений может повышаться при одновременном применении антиагрегантов, оральных антикоагулянтов, при передозировке гепарина (более 4000 ед.) и других препаратов, действующих на свертывающую систему крови, в связи с чем при введении Пуролазы гепаринотерапия не проводится.

Врио руководителя



  
(подпись, печать)

Е.А.Тельнова

## **АННОТАЦИЯ**

Данная новая медицинская технология разработана на опыте применения нового российского тромболитического препарата - рекомбинантного активатора плазминогена Пулолазы для лечения острой тромбоэмболии легочных артерий в ФГУ «Новосибирском НИИПК имени академика Е.Н.Мешалкина» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации. Методика заключается в локальном и системном применении Пулолазы, позволяющем восстановить кровоток по окклюзированным легочным артериям и предотвратить формирование хронической постэмболической легочной гипертензии, уменьшить риск рецидива и фатальных осложнений.

Полученные результаты показали высокую тромболитическую эффективность и безопасность рекомбинантного активатора плазминогена Пулолазы для лечения острой тромбоэмболии легочных артерий. Опыт применения препарата позволяет рекомендовать его к применению в дальнейшей клинической практике.

Медицинская технология предназначена для сердечно-сосудистых хирургов, кардиологов, анестезиологов сердечно-сосудистых центров и кардиохирургических отделений многопрофильных учреждений.

## **ЗАЯВИТЕЛИ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ:**

Федеральное государственное учреждение «Новосибирский научно-исследовательский институт патологии кровообращения имени академика Е.Н.Мешалкина» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации;

Федеральное государственное учреждение «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации

## **АВТОРЫ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ:**

д.м.н., профессор, член-корр. РАМН Караськов А.М., д. м. н., профессор Карпенко А.А., д. м. н., профессор Чернявский А.М., врач-кардиолог Старосоцкая М.В., к.м.н.Чернявский М.А, к.б.н. Белогуров А.А., к.б.н. Дельвер Е.П.

Сведений об аналогичных новых медицинских технологиях, разрешённых к использованию на территории Российской Федерации не обнаружено.

## **РЕЦЕНЗЕНТЫ:**

Доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургических болезней педиатрического факультета Российского государственного медицинского университета Шиповский В.Н.

Доктор медицинских наук, профессор Алтайского филиала гематологического Научного центра РАМН Цывкина Л.П.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД	артериальное давление
АЧТВ	активированное частичное тромбопластиновое время
ТЭЛА	тромбоэмболия легочных артерий
ЭФР	эндотелиальный фактор роста
МНО	международное нормализованное отношение
МСКТ	мультиспиральная компьютерная томография
УЗИ	ультразвуковое исследование

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение .....	7
Показания и противопоказания к использованию медицинской технологии .....	9
Материально-техническое обеспечение медицинской технологии .....	9
Описание медицинской технологии .....	10
Возможные осложнения медицинской технологии и способы их устранения .....	11
Взаимодействие с другими лекарственными средствами .....	11
Особые указания .....	11
Эффективность использования медицинской технологии .....	12
Список литературы .....	14
Приложение .....	15

## ВВЕДЕНИЕ

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% [Савельев В.С. с соавт. 1979; Яковлев В.Б., Яковлева М.В., 2002; Sharma G.V.R.K, et.al. 1984].

У 0,1-0,5% больных переживших острую ТЭЛА развивается постэмболическая легочная гипертензия, при этом пятилетняя выживаемость пациентов с давлением в легочных артериях свыше 40 мм.рт.ст. составляет 30%, а при 50 мм.рт.ст. и более - только 10% (Fedullo et.al. 2001).

Наиболее эффективным методом лечения ТЭЛА является тромболитическая терапия[1]. Она позволяет достаточно быстро восстановить кровоток по окклюзированным легочным артериям. Данная терапия оказывается малоэффективной при окклюзирующих эмболах и сроках тромбоэмболии свыше 14 дней. Более обнадеживающие результаты дает комбинированное лечение: катетерная фрагментация и локальное введение современных рекомбинантных тромболитических препаратов в толщу обтурирующих эмболов [2,3,4,5].

На сегодняшний день, согласно международным рекомендациям по диагностике и лечению острой тромбоэмболии легочной артерии, тромболизис — основной метод лечения больных высокого риска, у которых имеется кардиогенный шок и/или персистирующая артериальная гипотония [1].

У большинства больных в результате тромболитической терапии удается добиться раннего растворения эмболов с восстановлением кровотока по легочным артериям в течение 6-14 дней.

Одним из первых тромболитиков для лечения острой тромбоэмболии легочных артерий была 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, в том числе у 2 больных после успешной реанимации[7].

Вместе с тем этот препарат имеет некоторые недостатки. Во-первых, стрептокиназа 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 начала введения [7].

Кроме этого, при окклюзирующем тромбозе легочных артерий проникновение тромболитического препарата в их толщу становится проблематичным. В связи с этим, были предложены различные варианты внутритромбального катетерного тромболизиса.

Рядом авторов было отмечено, что катетерное механическое разрушение тромбоэмболов с локальным введением тромболитика более эффективно, чем системная тромболитическая терапия [5,6,8].

Так, Hiroyuki T. и др. описывают успешное применение катетерной фрагментации и селективного введения тканевого активатора плазминогена у 25 больных с острой ТЭЛА. В результате лечения были получены следующие результаты: у всех пациентов отмечено клиническое улучшение, подтвержденное ангиографическими данными: средний индекс Миллера снизился с 22,2 до 13,06 баллов ( $p < 0.01$ ), среднее инвазивное давление в легочной артерии снизилось с 36,2 до 22,4 мм. рт. ст. ( $p < 0.01$ ) [6].

Подобные результаты были получены Fava M. и др.[8]. Так, при лечении 16 больных с острой ТЭЛА путем катетерной фрагментации тромбов и селективного введения урокиназы в 14 случаях (87,5%) отмечено полное восстановление просвета легочных артерий с нормализацией давления в легочной артерии.

С целью повышения эффективности лечения острой ТЭЛА нами разработана методика системной и локальной тромболитической терапии отечественным препаратом - Пулолаза.

Пулолаза (Проурокиназа рекомбинантная) – это отечественный тромболитический препарат третьего поколения, разработанный Российским кардиологическим научно-производственным комплексом Минздравсоцразвития России и Научно-производственным предприятием «Техноген» (Россия), и производимый на Экспериментальном производстве Кардиокомплекса. Форма выпуска препарата – лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения в стеклянных флаконах. Каждый флакон содержит 2.000.000 МЕ проурокиназы рекомбинантной. Препарат стерилен и апирогенен.

Пулолаза представляет собой модифицированный рекомбинантный фибрин-специфичный активатор плазминогена урокиназного типа. Пулолаза 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 потенциально возможные побочные эффекты, связанные с активизацией регуляторных процессов, контролирующих миграцию клеток и ремоделирование тканей.

Полученный фермент представляет собой одноцепочечную молекулу с молекулярной массой 46000 Да. Она состоит из двух полипептидных цепей-доменов с молекулярными массами 17000 и 29000Да. Один из доменов содержит регуляторную, а другой – каталитическую часть фермента, при этом они соединены между собой дисульфидным мостиком. С помощью своей регуляторной части Пулолаза специфически взаимодействует с фибрин-связанным плазминогеном и катализирует превращение плазминогена в плазмин - протеазу, способную растворять фибриновые сгустки (тромбы).

Пулолаза преимущественно активирует фибрин-связанный плазминоген, который имеет другую конформацию нежели циркулирующий плазминоген. Кроме того, в области тромба Пулолаза не ингибируется специфическими ингибиторами, присутствующими в плазме крови. В результате тромболитический препарат работает преимущественно в области тромба.

## **ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ИСПОЛЬЗОВАНИЮ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ**

### **Показания к применению Пуролазы:**

- острая суб - и массивная тромбоэмболия легочных артерий;

### **Противопоказания к применению Пуролазы:**

- заболевания, проявляющиеся повышенной кровоточивостью (геморрагические диатезы – гемофилия, тромбоцитопения и т.д.) или состояния с высоким риском развития кровотечений;
- повышенная индивидуальная чувствительность к препарату;
- обширное хирургическое вмешательство или обширная травма давностью до 4-х недель;
- реанимационные мероприятия, потребовавшие интенсивного непрямого массажа сердца, включая сердечно-легочную реанимацию более 10 мин.;
- кардиогенный шок (IV класс по Киллипу);
- заболевания печени с выраженными нарушениями системы гемостаза;
- диабетическая геморрагическая ретинопатия;
- предшествующий геморрагический инсульт;
- систолическое АД свыше 180 мм.рт.ст. или диастолическое АД свыше 110 мм.рт.ст., рефрактерное к лечению;
- подозрение на расслоение аорты;
- септический эндокардит;
- беременность.

## **МАТЕРИАЛЬНО-ТЕХНИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ**

### **Используемое оборудование**

- Васкулярная ангиографическая система GE INNOVA 4100, Франция, рег. № 2008/01723
- Комплекс ангиографический Infinix, Toshiba Medical Systems Corporation, Япония, рег. № 2007/00157
- Проводниковые катетеры, например: Guidant Viking, рег.№.2006/2498
- Катетеры баллонные, например: Vooyer, № 2006/2498
- Жесткий проводник 0,035in, интродьюсер, № 2006/1334

### **Используемые лекарственные препараты**

- Пууролаза (проурокиназа рекомбинантная), Россия, рег. № 000028/01
- Гепарин (гепарин натрия), Россия, рег. № 002077/01
- Клексан (эноксапарин натрия), Франция, рег. № 014462/01
- Фраксипарин (надропарин кальций), Франция, рег. № 015872/01
- Варфарин, Дания, рег. № 013469/01
- Визипак (йодиксанол), Ирландия, рег. № 015628/01
- Ульгравист (йопромид), Германия, рег. № 002600
- Натрия хлорид, Россия, рег. № 003523/01

## **ОПИСАНИЕ МЕДИНСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ**

### **Методика системного и локального тромболизиса ТЭЛА Пуролазой**

#### **Способ применения и дозы:**

- Для лечения острой ТЭЛА Пуролаза вводится внутривенно в дозе 6.000.000 МЕ (2.000.000 МЕ болюс + 4.000.000 МЕ инфузия в течение 60 мин).

#### **Схема системного внутривенного введения препарата:**

Содержимое одного флакона (2.000.000 МЕ) разводится в 20 мл изотонического раствора натрия хлорида и вводится болюсно. Для приготовления инфузионного раствора содержимое двух флаконов (4.000.000 МЕ) разводится в изотоническом растворе натрия хлорида (по 20 мл на каждый флакон), затем общий объем раствора доводится до 100 мл и вводится внутривенно за 60 мин. Раствор готовится непосредственно перед применением и не подлежит хранению.

Тромболлизис завершается постоянным введением гепарина на протяжении 24–48 часов со скоростью 1–2 тыс. ед. в час под контролем частично-активированного времени свертывания крови (АЧТВ). В последующем антикоагулянтная терапия продолжается дробным введением нефракционированного или низкомолекулярного гепарина, либо варфарина под контролем МНО по общепринятой схеме лечения острой ТЭЛА.

#### **Схема селективного тромболизиса в легочных артериях:**

Под местной анестезией осуществляется пункция и катетеризация правой или левой подключичной вены. Затем проводится зондирование правых отделов сердца и легочного ствола с измерением давления в легочных артериях. Далее выполняется ангиопульмонография, с помощью введения контрастных препаратов (ультравист, визипак) в легочной ствол в количестве 40 мл, со скоростью 20 мл в секунду. После определения объема поражения сосудов малого круга кровообращения, осуществляется локальное введение тромболитических препаратов в тромбоэмболы. Для этой цели содержимое двух флаконов препарата Пуролаза (4.000.000 МЕ) разводится в 40 мл раствора хлорида натрия. Затем общий объем раствора доводится до 100 мл. После чего в толщу тромбоэмболов через катетер Schmitz-Rode вводится приготовленный раствор путем коротких толчкообразных движений поршнем шприца в объеме до 5 мл каждый. Одновременно осуществляется вращательное и поступательное перемещение кончика ангиографического катетера в дистальном и проксимальном направлении по окклюзированным тромбоэмболами легочным артериям. Между дробными введениями препарата делается пауза в течение 1–2 мин. Данная процедура продолжается в течение 15–20 минут. После локального введения 100 мл раствора, продолжается дополнительное системное введение тромболитического препарата в палате интенсивной терапии. Для этой цели содержимое одного или двух флаконов Пуролазы (2.000.000 — 4.000.000 МЕ) разводится в 50 или 100 мл раствора хлорида натрия. Полученный объем вводится инфузодомом в течение 60 минут. Для снижения риска гемморагических осложнений в период введения Пуролазы гепаринотерапия не проводится.

После завершения введения Пуролазы продолжается дальнейшая антикоагулянтная терапия, как и после системного тромболизиса.

### *Коагулогические показатели*

Во время введения Пулолазы и затем гепарина необходим контроль за показателем АЧТВ – (целевой уровень- увеличение АЧТВ в 2-2,5 раза выше нормы – в среднем до 50-70 секунд) каждые 3 часа в течение 24-48 часов. Рекомендован контроль уровня фибриногена и пламиногена в течение первых двух суток после проведения тромболиза.

## **ВОЗМОЖНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ И СПОСОБЫ ИХ УСТРАНЕНИЯ**

Введение препарата Пулолаза в терапевтических дозах, как правило, не приводит к возникновению аллергических реакций и к снижению АД.

### **Кровотечения различной степени тяжести.**

#### ***Тактика врача:***

При развитии местных кровотечений (например, из мест пункций, десен и т.п.), которые являются наиболее частым побочным действием при применении препарата Пулолаза, как правило, дополнительных вмешательств не требуется.

При развитии серьезных осложнений - внутренних кровотечений (снижения гемоглобина более чем на 3 г/дл) или геморрагического инсульта, требуется немедленная остановка введения препарата и при необходимости переливание компонентов крови (эритроцитарная масса, свежезамороженная плазма).

### **Передозировка (интоксикация) препаратом**

#### ***Тактика врача:***

Симптомы: геморрагические осложнения.

Лечение: небольшие кровотечения могут быть остановлены без прекращения введения Пулолазы путем временного отключения инфузии гепарина с дополнительным контролем АЧТВ.

При возникновении жизнеугрожающих кровотечений, введение препарата следует остановить и назначить свежезамороженную плазму или цельную кровь. При необходимости, для нейтрализации эффекта Пулолазы, можно ввести антифибринолитическое средство, например аprotинин, аминокaproновую или транексамовую кислоту.

### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

Риск кровотечений может повышаться при одновременном применении антиагрегантов, оральных антикоагулянтов, при передозировке гепарина (более 4000 ед.) и других препаратов, действующих на свертывающую систему крови, в связи с чем при введении Пулолазы гепаринотерапия не проводится.

### **Особые указания**

Введение гепарина рекомендуется начинать после окончательного введения Пулолазы в течение 24-48 часов со скоростью 1000 ед/час под контролем АЧТВ каждые 3 часа до повышения данного показателя в 2-2,5 раза выше исходных значений.

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ

Эффективность тромболитической терапии ТЭЛА Пуролазой была определена у 40 больных, наблюдаемых в ННИИПК им. Е.Н.Мешалкина в 2008- 2010 годах.

Средний возраст пациентов составил  $60 \pm 7,1$  лет, среди них было 19 (47,5%) женщин и 21 (52,5%) мужчин. Больные поступили в клинику по экстренным показаниям спустя  $12 \pm 2$  дня с момента возникновения первых клинических симптомов заболевания. Причиной 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.

Верификация диагноза во всех случаях проводилась с помощью ангиопульмонографии. Индекс Миллера при этом составил  $26,8 \pm 0,9$  баллов, систолическое давление в легочной артерии  $60 \pm 7,2$  мм рт.ст. После ангиографии осуществлялась катетерная фрагментация тромбоемболов с одновременным введением в толщу тромбов раствора Пуролазы в дозе 4.000.000 МЕ.

После проведения эндоваскулярного этапа операции продолжалась внутривенная инфузия тромболитического препарата в палате интенсивной терапии в дозах от 2.000.000 до 4.000.000 МЕ в течение 60-90 минут. Средняя доза вводимой Пуролазы составила  $7.000.000 \pm 280.000$  МЕ. После завершения тромболитической терапии осуществлялась внутривенная инфузия гепарина со скоростью 1-1,5 тыс. ед в час под контролем АЧТВ. Через 24 часа после непрерывной инфузии гепарина, к терапии был назначен клексан из расчета 1 мг - на кг веса больного в сутки, или фраксипарин в дозе 86 анти-Ха МЕ/кг массы тела (0,3 мл = 2850 анти-Ха МЕ).

Эффективность тромболизиса оценивалась при помощи повторной ангиопульмонографии, которая выполнялась спустя 3-5 суток после его завершения.

В результате проведенного лечения у 30 больных (75%) 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  $14 \pm 1,6$  баллов (*рис. 1,2*).

Примером успешной катетерной фрагментации и тромболизиса Пуролазой, может быть следующее клиническое наблюдение:

*Пациент К., 58 лет, доставлен в клинику с диагнозом: острый коронарный синдром. При поступлении предъявлял жалобы на одышку при минимальной физической нагрузке. В анамнезе: в течение трех дней эпизоды интенсивных болей в области сердца, сопровождающиеся удушьем, которые купировались самостоятельно.*

*Заподозрен острый коронарный синдром, в связи с чем пациент экстренно взят в рентгеноперационную, однако при проведении коронарографии хирургически значимых стенозов не выявлено. По данным эхокардиографии: расчетное систолическое давление в правом желудочке в пределах 70 мм.рт.ст. При проведении МСКТ-ангиографии легких обнаружены признаки массивной тромбоемболии основных легочных артерий и их ветвей. По данным УЗИ вен нижних конечностей у больного имеется берцово - бедренный флботромбоз слева. Пациент повторно взят в рентгеноперационную, где была выполнена ангиопульмонография, по данным которой определялись признаки массивной ТЭЛА, а индекс Миллера соста-*

вил 26 баллов (рис.3). Давление в стволе легочной артерии 70/12 мм.рт.ст., при системном 135/85 мм.рт.ст.

После подтверждения диагноза проведена катетерная фрагментация тромбоэмболов и селективный тромболитический внутритромбальный введением 4.000.000 МЕ Пулолазы, выполнена имплантация кава-фильтра «песочные часы» в инфраренальную позицию. В палате интенсивной терапии продолжено системное введение Пулолазы в дозе 2.000.000 МЕ в течение 60 минут.

В раннем послеоперационном периоде отмечается значительное клиническое улучшение: уменьшилась одышка, слабость. На 6-е сутки выполнена контрольная ангиопульмонография, по данным которой давление в легочной артерии 21/7 мм.рт.ст., при системном 140/88 мм.рт.ст. Ствол и ветви легочной артерии проходимы, отмечается симптом «культы» на уровне субсегментарных ветвей справа, индекс Миллера составил 12 баллов (рис.4). По данным эхокардиографии также зарегистрировано снижение давления в легочной артерии до 46 мм.рт.ст. Пациент был выписан на 7-е сутки с рекомендациями приема антикоагулянтов непрямого действия и антиагрегантов.

У 8 больных (20%) произошло частичное растворение тромбоэмболов 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  $17 \pm 1,6$  баллов. Учитывая клиническое улучшение состояния, стабилизацию гемодинамики, пациенты оставлены для динамического наблюдения в клинике.

В двух случаях (5%) не отмечено динамики на контрольных ангиопульмонограммах и реканализации эмболов. При этом исходный индекс Миллера у больных был  $29,5 \pm 1,23$  баллов, а давление в легочной артерии  $69,5 \pm 16,4$  мм.рт.ст.

Летальных случаев при применении Пулолазы не было.

Из осложнений у 27 больных (68%) наблюдались паракатетерные подкожные гематомы в местах инъекций и вокруг катетеризированных подключичных вен.

У одного пациента развилось желудочно-кишечное кровотечение, которое потребовало переливания компонентов крови, проведения экстренной гастрофиброскопии и местного гемостаза.

Отдаленные результаты лечения острой тромбоэмболии с использованием Пулолазы оценены у 31 больного. Период наблюдения составил от 3 до 24 месяцев. Данные оценивались на основании инструментальной и клинической картины. У всех больных для оценки сократительной способности правого желудочка, давления в легочной артерии выполнялась эхокардиография. Перфузионная сцинтиграфия легких проведена 11 пациентам. Мультиспиральная компьютерная томография легочных артерий и ангиопульмонография двум больным.

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

После частичной реканализации тромбов у 6 больных в дальнейшем наблюдалось постепенное уменьшение одышки с повышением толерантности к физической нагрузке.

ке. 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 скintiграфии легких отмечено улучшение перфузии легких.

В связи с прогрессированием онкологического заболевания в этой группе погибло двое больных.

Таким образом, полученные нами результаты лечения показали высокую тромболитическую эффективность нового отечественного препарата - рекомбинантного фибринспецифичного активатора плазминогена урокиназного типа Пулолазы у больных с острой массивной ТЭЛА. При своей высокой тромболитической активности препарат хорошо переносится больными, не вызывает серьезных побочных эффектов и в том числе угрожающих жизни кровотечений. Накопленный опыт лечения острой субмассивной и массивной ТЭЛА рекомбинантным активатором плазминогена урокиназного типа Пулолазой позволяет рекомендовать ее к дальнейшему клиническому применению у данной категории больных.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Task Force Report. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. European Society of Cardiology // *Europ. Heart J.*-2008-29: P.2276 -2315.
2. *Brady AJB, Crake T, Oakley CM.* Percutaneous catheter fragmentation and distal dispersion of proximal pulmonary embolus // *Lancet* 1991;338:1186-1189.
3. *A. Digonnet, A. Moya-Plana, S. Aubert, E. Flecher, N. Bonnet, P. Leprince, A. Pavie, and I.Gandjbakhch.* Acute pulmonary embolism: a current surgical approach // *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery*, February 1, 2007; 6(1): 27 - 29.
4. *Goldhaber SZ, Elliott CG.* Acute pulmonary embolism: part I: epidemiology, pathophysiology, and diagnosis.// *Circulation* 2003;108:2726-9
5. *P. Ahmed, A. A. Khan, A. Smith, M. Pagala, S. Abrol, J. N. Cunningham Jr., and M. Vaynblat* Expedient pulmonary embolectomy for acute pulmonary embolism: improved outcomes // *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery*, August 1, 2008; 7(4): 591 - 594.
6. *Hiroyuki Tajima, Satoru Murata, Tatsuo Kumazaki, Ken Nakazawa, Yutaka Abe, Yasushige Komada, Pascal Niggemann, Morimasa Takayama, Keiji Tanaka and Teruo Takano.* Hybrid Treatment of Acute Massive Pulmonary Thromboembolism: Mechanical Fragmentation with a Modified Rotating Pigtail Catheter, Local Fibrinolytic Therapy, and Clot Aspiration Followed by Systemic Fibrinolytic Therapy.// *Interventional Radiology AJR* 2004; 183:589-595
7. *Н. Н. Малиновский А. К. Груздев Л. М. Бескаева Д. В. Сальников К. Ю. Никеров А. С. Абрамов И. Н. Финешин.* Эффективность тромболитической терапии при тромбозмболии легочной артерии. // *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*
8. *Fava M, Loyola S, Flores P, Huete I.* Mechanical fragmentation and pharmacologic thrombolysis in massive pulmonary embolism // *J Vasc Interv Radiol.* 1997 Mar-Apr;8(2):261-6.

## ПРИЛОЖЕНИЕ



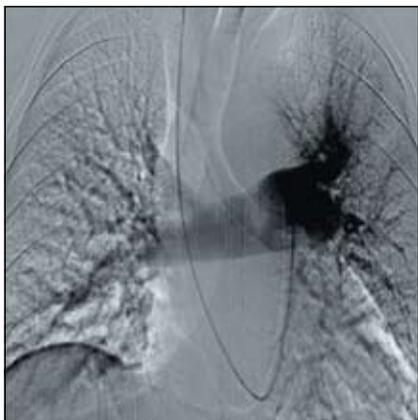
**Рис. 1 (а,б)**

Больной Ш. На ангиопульмонограммах имеется эмболическая окклюзия левой главной легочной артерии и эмболия в верхне-долевую артерию справа. Индекс Миллера 25 баллов. Давление в легочной артерии 41/13 мм. рт. ст.



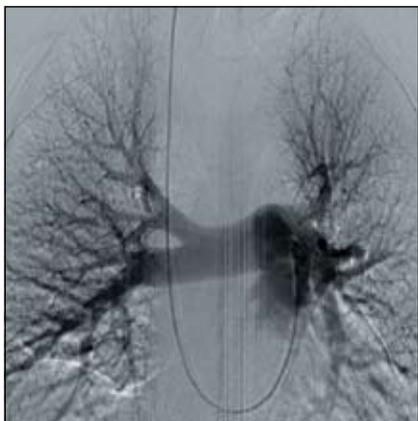
**Рис. 2 (а,б)**

Результаты катетерной фрагментации и внутритромбального тромболитического лечения больного Ш. через 5 суток после тромболитической терапии. Отмечается растворение эмболов в правой верхне-долевой артерии и в левой главной легочной артерии. Индекс Миллера 14 баллов. Давление в легочной артерии 22/10 мм. рт. ст.



**Рис.3**

Ангиопульмонограмма 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.4.**

Контрольная ангиопульмонография больного К. после проведения фрагментации и тромболитической терапии Пуролазой. Отмечается восстановление просвета главной легочной артерии с пристеночной реканализацией в нижне-долевой артерии справа и нижне-долевой артерии слева. Индекс Миллера 12 баллов. Давление в легочной артерии 21/12 мм. рт. ст.