

**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 антифибринолитическое 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, тромболитическая терапия — 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 тромболитического лечения.

Рядом авторов было отмечено, что катетерное механическое разрушение тромбозов 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 Пулолазы:

- острая суб - и массивная тромбоэмболия легочных артерий;

Противопоказания к применению Пулолазы:

- 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

- Пулолаза (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 инфузوماзом 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 Пуролазы 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 тромболизиса.

ВОЗМОЖНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ И СПОСОБЫ ИХ УСТРАНЕНИЯ

Введение препарата Пуролаза 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 Пуролаза, 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 Пуролазы 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 Пуролазы, 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 Пуролазы гепаринотерапия не проводится.

Особые указания

Введение гепарина рекомендуется начинать после окончательного введения Пуролазы 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 ± 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 ангиопульмографии. 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 ангиопульмографии, 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 ангиопульмография, 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 тромболитика 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.

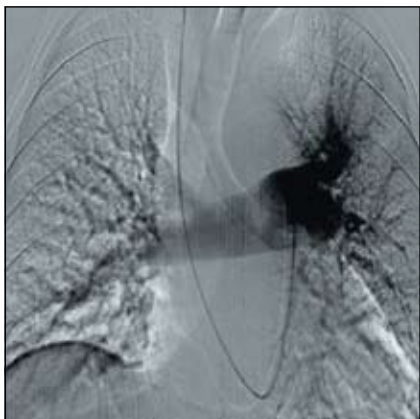


Рис.3

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.