

ПУТИ УЛУЧШЕНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ ТРОМБОЭМБОЛИИ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ

М. И. Неймарк, А. Г. Зальцман, А. В. Акатов, А. В. Беллер, С. В. Зайцев, М. В. Боярков

ГОУ ВПО Алтайский государственный медицинский университет, кафедра анестезиологии и реаниматологии
НУЗ Отделенческая клиническая больница на ст. Барнаул ОАО «РЖД»,
Отделение анестезиологии и реанимации, Отделение сосудистой хирургии

Ways of Improving the Results of Treatment for Pulmonary Thromboembolism

M. I. Neimark, A. G. Zaltsman, A. V. Akatov, A. V. Beller, S. V. Zaitsev, M. V. Boyarkov

Department of Anesthesiology and Reanimatology, Altai State Medical University,
Unit of Anesthesiology and Reanimatology, Unit of Vascular Surgery,
Circular Clinical Hospital at the Barnaul Station, AOA «RZhD»

Цель исследования — поиск метода введения фибринолитического препарата в легочную артерию для повышения эффективности тромболитической терапии. **Материал и методы.** Обследовано 20 больных с субмассивной односторонней тромбоэмболией легочной артерии. У 10 больных 1-й группы проводили селективный тромболитизис. У 10 больных 2-й группы использовали локальную тромболитическую терапию (патент РФ №2376042). Моделировали тромболитизис контрастом, исследовали давление в легочной артерии в области ее бифуркации и в области тромба, концентрации фибринолитического препарата в области тромба и кубитальной вены. Анализировали осложнения тромболитической терапии. **Результаты исследований.** В области бифуркации легочной артерии регистрировали давление в среднем выше на $6,2 \pm 0,9$ мм рт.ст., чем в области тромба. Моделирование селективного тромболитизиса контрастом показало его движение в область, противоположную тромбу. Моделирование локального тромболитизиса показало распространение контраста вдоль тромба и отсутствие его попадания в системный кровоток. При локальном тромболитизисе концентрация фибринолитического препарата в области тромба, после введения тест-дозы, в 930 раз превышала этот показатель при селективном. Концентрация Актилизе в периферической вене при локальном методе была достоверно ниже, чем при селективном. При проведении селективного тромболитизиса не обнаружено различий в концентрации Актилизе в области тромба и периферической вены. У больных 1-й группы регистрировались геморрагические осложнения. У больных 2-й группы осложнений не отмечено. **Заключение.** Полученные данные показывают неэффективность селективной тромболитической терапии. Вводимый фибринолитический препарат вымывается в системный кровоток, что подтверждается отсутствием различий концентраций Актилизе в области тромба и периферической вены. Локальный метод повышает концентрацию препарата в области тромба, по сравнению с селективным, распространяясь вдоль тромба, препарат не попадает в системный кровоток, что снижает количество осложнений. Эффективность метода подтверждается нормализацией давления в легочной артерии. **Ключевые слова:** локальный тромболитизис, селективный тромболитизис, тромбоэмболия легочной артерии, концентрация Актилизе, моделирование тромболитизиса.

Objective: to search for a procedure for drug injection into the pulmonary artery to enhance the efficiency of thrombolytic therapy. **Subjects and methods.** Twenty patients with submassive unilateral pulmonary thromboembolism were examined. Selective thrombolysis was performed in 10 patients of Group 1. Local thrombolytic therapy (RF patent No. 2376042) was used in 10 patients of Group 2. The authors simulated thrombolysis with a contrast agent and studied pressure in the pulmonary artery in the sites of its bifurcation and a thrombus and the concentration of a fibrinolytic agent at the site of a thrombus and in the cubital vein. Thrombolytic therapy-induced complications were analyzed. **Results.** Pressure at the site of the pulmonary artery bifurcation was recorded to be, on the average, 6.2 ± 0.9 mm Hg higher than that at the site of the thrombus. Simulation of selective thrombolysis by the contrast agent showed its movement to the area contralateral to the thrombus. Local thrombolysis simulation indicated the spread of the contrast agent along the thrombus and its failure to enter the systemic bloodstream. In local thrombolysis, the concentration of a fibrinolytic agent at the site of the thrombus after administration of a test dose was 930 times greater than that during selective thrombolysis. With local thrombolysis, the peripheral venous concentration of Actilyse was significantly lower than that with selective thrombolysis. During the latter, there were no differences in the Actilyse concentration at the site of the thrombus and in the peripheral vein. Hemorrhagic events were recorded in Group 1 patients. These were absent in Group 2. **Conclusion.** The findings demonstrate that selective thrombolytic therapy is ineffective. The administered fibrinolytic agent is washed out into the systemic bloodstream, as confirmed by the absence of differences in the concentrations of Actilyse at the site of the thrombus and in the peripheral vein. As compared with selective thrombolysis, local one elevates the concentration of the agent at the site of the thrombus; by spreading

along the thrombus, the agent fails to enter the systemic bloodstream, which reduces the number of complications. The efficiency of the method is evidenced by normalization of pulmonary pressure. **Key words:** local thrombolysis, selective thrombolysis, pulmonary thromboembolism, Actilyse concentration, thrombolysis simulation.

Адрес для корреспонденции (Correspondence to):

Акатов Андрей Владиславович
Email: aneston@mail.ru

Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) — одна из наиболее важных проблем современной клинической медицины и является третьим по частоте летальности острым кардиоваскулярным заболеванием [1, 2].

В настоящее время распространенность ТЭЛА оценивается в 0,5 случаев на 1000 человек в год. ТЭЛА обычно развивается на фоне предшествующего тромбоза вен бассейна малого таза и/или нижних конечностей и является частой причиной летального исхода после оперативных вмешательств [2].

Несмотря на успехи в лечении ТЭЛА смертность от нее остается довольно высокой — 7–8% у гемодинамически стабильных пациентов, 25–33% у больных с системной гипотензией, 67% и выше у больных с циркуляторным коллапсом, которым проводилась легочно-сердечная реанимация [1–5].

При лечении ТЭЛА первоочередной задачей является устранение обструкции легочной артерии и восстановление ее проходимости. До настоящего времени с этой целью используются тромбэктомия из легочной артерии и тромболитическая терапия [6].

Введение тромболитических препаратов в легочную артерию предусматривает достижение более высокой концентрации препарата в области эмбола, в надежде ускорить его лизис. Техника селективного тромболитического подведения катетера подразумевает подведение катетера непосредственно к тромбу, либо установку катетера в тромб и инфузию тромболитического препарата в катетер шприцевым дозатором [4, 7].

В 2006 г. в журнале *Chest* был опубликован результат систематического обзора, показывающего, что даже при клинически эффективной селективной тромболитической терапии в легочной артерии остаются тромбы через 8 дней в 87% случаев, через 6 недель — в 68% случаев, через 3 месяца — в 65% случаев, через 6 месяцев — в 57% случаев, через 11 месяцев — в 57% случаев. Таким образом, больше чем у половины пациентов с ТЭЛА, получавших клинически эффективную тромболитическую терапию, сохраняется легочная гипертензия, обусловленная неадекватным тромболитическим [8].

Объяснение низкой эффективности селективного тромболитического подведения заключается в следующем обстоятельстве.

В 1988 г. Verstrate M. et al. сравнили реканализационное действие внутривенного тромболитического и селективной тромболитической терапии и обнаружили, что селективное введение тромболитического препарата не имеет никакого преимущества перед внутривенным. Причину отсутствия разницы в эффективности методов объяснили экспериментальные исследования Schmitz-Rode T. et al. При массивной эмболии в легочном русле происходит формирование воронки проксимально от окклюзирующего эмбола и любая жидкость вводимая в катетер, установленный перед эмболом, лишь очень малое время контактирует с ним и быстро вымывается в свободные от тромбов ветви легочной артерии с последующим системным разведением [9, 10].

Целью нашей работы явился поиск метода введения фибринолитического препарата в легочную арте-

рию для достижения его высокой концентрации в области тромба и повышения эффективности фибринолитической терапии.

Материалы и методы

Обследовано 20 больных с субмассивной односторонней тромбоэмболией легочной артерии, поступивших в нашу клинику с 2007 по 2009 гг.

В условиях ангиорентгеноперационной после катетеризации подключичной вены интродьюсером производили илиокаваграфию и устанавливали кава-фильтр. Затем катетером Pig-Hunter производили ангиопульмонографию контрастом Омнипак. После ангиорентгенографической верификации тромба в легочной артерии, у 10-и больных 1-й группы катетер оставляли в области тромба, после чего моделировали селективную тромболитическую терапию введением в него контраста со скоростью 1, 5, и 10 мл/сек. Исследование занимало 2 минуты, после чего проводилась селективная фибринолитическая терапия препаратом Актилизе компании Берингер Ингельхайм в дозе 100 мг. Шприцевым дозатором вводили 10 мг в течение 10 минут, последующие 90 мг вводили в течение 2-х часов.

У 10-и больных 2-й группы к тромбу подводили катетер Сван-Ганса, раздували баллон катетера и моделировали локальную тромболитическую терапию (патент РФ №2376042), введением контраста в пространство ограниченное тромбом и раздутым баллоном катетера со скоростью 1 мл/сек. Исследование занимало 2 минуты, после чего проводили локальную тромболитическую терапию препаратом Актилизе в дозе 100 мг. Первые 10 мг вводили шприцевым дозатором в течение 10 мин, последующие 90 мг в течение 2-х часов.

Непосредственно по ходу и в течение часа после проведения тромболитической терапии проводили исследования концентрации Актилизе в легочной артерии в области тромба и в кубитальной вене, для чего одновременно забирали кровь из катетера и кубитальной вены на следующих этапах: после введения тест-дозы Актилизе, через 30 мин от начала введения основной дозы, по окончании тромболитической терапии, через 15 мин после окончания тромболитической терапии, через 60 мин после окончания тромболитической терапии. В полученной плазме определяли концентрацию Актилизе методом жидко-жидкостной хроматографии.

Анализировали осложнения тромболитической терапии.

Результаты и обсуждение

При сравнении давления в области бифуркации легочной артерии и в области тромба оказалось, что в области бифуркации легочной артерии оно было в среднем выше на $6,2 \pm 0,9$ мм рт. ст.

При моделировании селективного тромболитического контрастом было выявлено, что введение контраста со скоростью 1 мл/сек не позволяло верифицировать его наличие в кровотоке около тромба (рис. 1). Введение контраста со скоростью 5 мл/сек обнаруживало контраст, выходящий в кровоток из катетера, но не позволяло определить направление его движения (рис. 2). Повышение скорости введения контраста до 10 мл/сек четко выявляло его выход из катетера и дальнейшее движение в сторону, противоположную тромбу, в системный кровоток (рис. 3).

При введении контраста через катетер Сван-Ганса после раздувания его баллона четко определялось движение контраста по тромбированной артерии вдоль

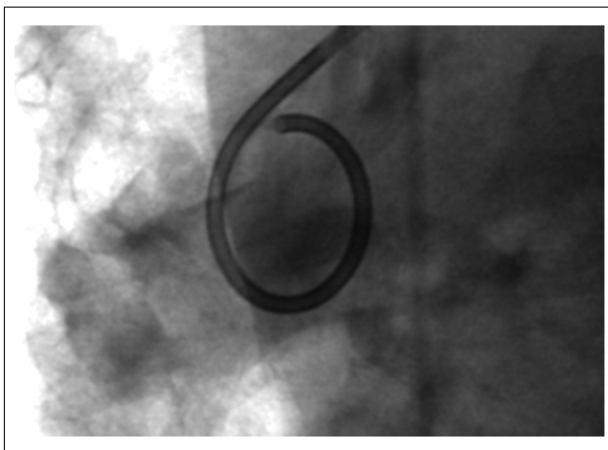


Рис. 1. Селективный тромболитический. Катетер подведен к тромбу в легочной артерии. Скорость введения контраста 1 мл/сек. За счет быстрого вымывания направление движения контраста не верифицируется.

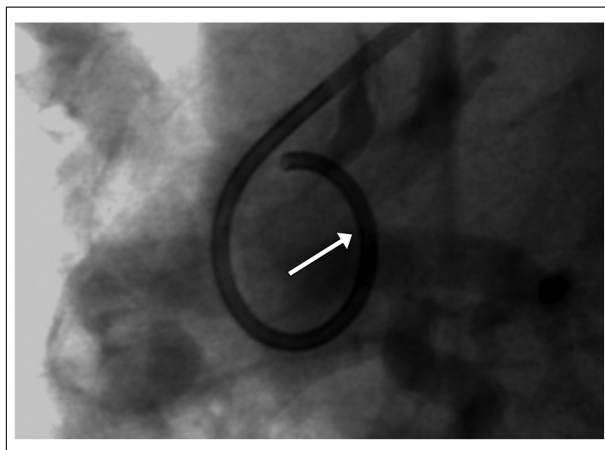


Рис. 2. Селективный тромболитический. Катетер подведен к тромбу в легочной артерии. Скорость введения контраста 5 мл/сек. Здесь и на рис. 3–5: Стрелкой указано направление движения контраста.

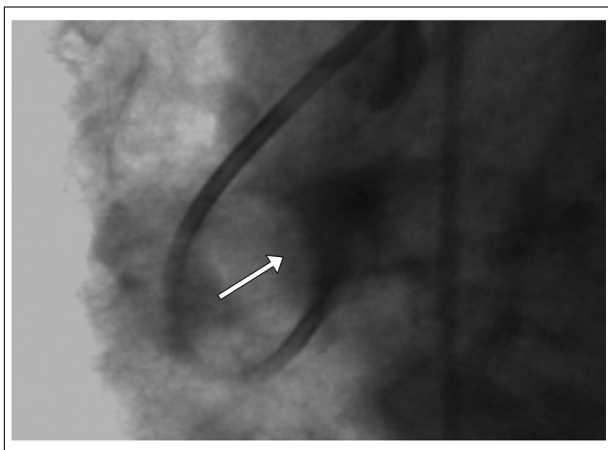


Рис. 3. Селективный тромболитический. Катетер подведен к тромбу в легочной артерии. Скорость введения контраста 10 мл/сек.

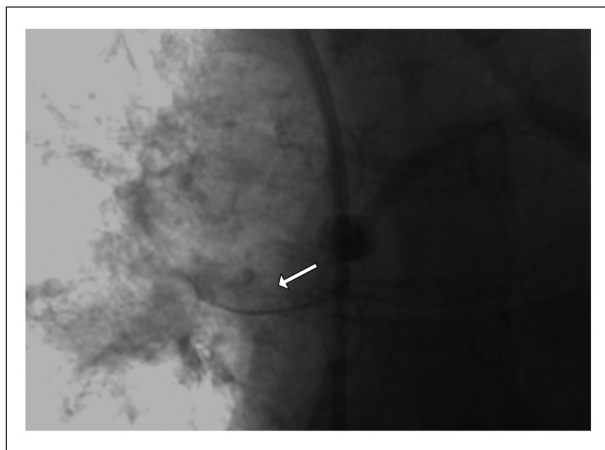


Рис. 4. Локальный тромболитический. Катетер подведен к тромбу, баллон катетера раздут. Начальный этап введения контраста.

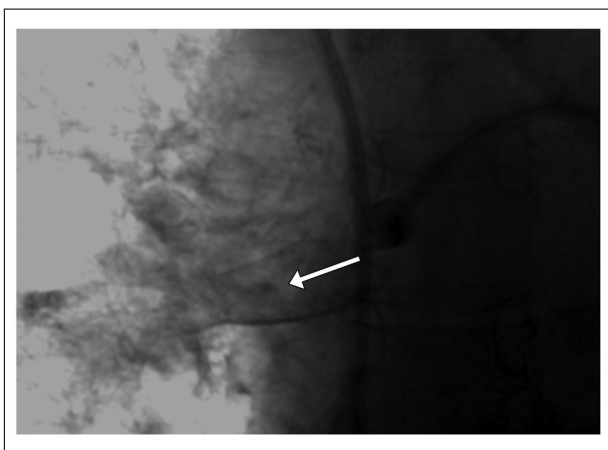


Рис. 5. Локальный тромболитический. Катетер подведен к тромбу, баллон катетера раздут. Заключительный этап введения контраста.

тромба (рис. 4). При дальнейшем ангиорентгенографическом исследовании видно распространение контраста вдоль тромба (рис. 5).

Данные сравнения концентраций Активизе в периферической крови и области тромба приведены в табл. 1. Концентрация Активизе в момент введения тест-дозы в легочную артерию при локальном тромболитическом в 930 раз превышала концентрацию Активизе на том же этапе исследования при селективном тромболитическом ($p < 0,001$). Через 30 минут после введения тест-дозы концентрация Активизе при локальном тромболитическом в 100 раз превышала концентрацию препарата при селективном тромболитическом ($p < 0,001$). К моменту окончания тромболитической терапии концентрация Активизе становилась достоверно низкой при локальном тромболитическом, чем при селективном ($p < 0,001$), что по-видимому связано с утилизацией фибринолитика тромбом. В дальнейшем достоверной разницы в концентрациях Активизе в легочной артерии при локальном и селективном тромболитическом выявлено не было.

При сравнении концентраций Активизе в плазме крови из периферической вены при введении тест-дозы и через 30 минут от начала введения основной дозы определялась достоверно низкая концентрация при ло-

Таблица 1

Сравнение изменений показателей концентраций Активизе в легочной артерии и кубитальной вене при селективном и локальном тромболитическом

Показатель	Значения показателей на этапах исследования										
	Ед. изм.	Тест-доза		30 мин		Окончание тромболитического		15 мин		60 мин	
		<i>M</i>	<i>m</i>	<i>M</i>	<i>m</i>	<i>M</i>	<i>m</i>	<i>M</i>	<i>m</i>	<i>M</i>	<i>m</i>
Легочная артерия локально	мкг/мл	42,910	9,752	0,576	0,018	0,039	0,005	0,029	0,008	0,010	0,006
Легочная артерия селективно	мкг/мл	0,046	0,006	0,058	0,005	0,078	0,006	0,023	0,004	0,016	0,003
<i>p</i>		<i>p</i> <0,001		<i>p</i> <0,001		<i>p</i> <0,001		<i>p</i> >0,05		<i>p</i> >0,05	
Кубитальная вена локально	мкг/мл	0,017	0,003	0,020	0,004	0,018	0,007	0,018	0,006	0,018	0,006
Кубитальная вена селективно	мкг/мл	0,043	0,006	0,047	0,008	0,036	0,007	0,029	0,006	0,021	0,005
<i>p</i>		<i>p</i> <0,005		<i>p</i> <0,05		<i>p</i> >0,05		<i>p</i> >0,05		<i>p</i> >0,05	

Примечание. Здесь и в табл. 2: *p* — достоверность различий между показателями.

Таблица 2

Сравнение изменений показателей концентраций Активизе в легочной артерии и кубитальной вене при селективном тромболитическом

Показатель	Значения показателей на этапах исследования										
	Ед. изм.	Тест-доза		30 мин		Окончание тромболитического		15 мин		60 мин	
		<i>M</i>	<i>m</i>	<i>M</i>	<i>m</i>	<i>M</i>	<i>m</i>	<i>M</i>	<i>m</i>	<i>M</i>	<i>m</i>
Легочная артерия селективно	мкг/мл	0,046	0,006	0,058	0,005	0,078	0,006	0,023	0,004	0,016	0,003
Кубитальная вена селективно	мкг/мл	0,043	0,006	0,047	0,008	0,036	0,007	0,029	0,006	0,021	0,005
<i>p</i>		<i>p</i> >0,05		<i>p</i> >0,05		<i>p</i> <0,001		<i>p</i> >0,05		<i>p</i> >0,05	

кальном тромболитическом, чем при селективном. По окончании тромболитической терапии различия в концентрациях Активизе в кубитальной вене при селективном и локальном тромболитическом не было.

Сравнение концентраций Активизе в легочной артерии и периферической вене при селективном тромболитическом представлено в табл. 2. До момента окончания тромболитической терапии достоверных различий в концентрации препарата в области тромба в легочной артерии и периферической вене нет. В момент окончания тромболитической терапии концентрация препарата в легочной артерии более чем в 2 раза превышает этот параметр в периферической вене, что, по-видимому, связано с низкой утилизацией препарата тромбом. Через 15 и 60 мин после окончания тромболитической терапии концентрации фибринолитического препарата как в легочной артерии, так и в кубитальной вене оказались статистически достоверно не различимы.

Следовательно, фибринолитический препарат, вводимый селективно в катетер, подведенный к тромбу, сразу вымывается в системный кровоток. Это подтверждается отсутствием достоверной разницы в концентрациях Активизе в области тромба и кубитальной вене при селективном тромболитическом.

При локальном тромболитическом, за счет блокирования оттока препарата в системный кровоток значительно увеличивается его концентрация в области тромба, что повышает эффективность тромболитической терапии.

У больных 1-й группы регистрировались характерные для тромболитической терапии осложнения — гематомы места пункции подключичной вены — в 6-и случаях, развитие носовых кровотечений — в 9-и случаях, спонтанные гематомы — 2 случая.

У больных 2-й группы осложнений проведения тромболитической терапии (кровотечения, спонтанные гематомы, гематомы места пункции подключичной вены и т. д.) не было.

Полученные нами данные и определение направления движения контраста позволяют опровергнуть сведения об эффективности тромболитической терапии через катетер, подведенный к тромбу. По-видимому, при тромбоэмболии легочной артерии и блокировании в ней кровообращения линейная скорость коллатерального кровотока значительно увеличивается, в результате чего возникает эффект Бернулли. Весь контраст, вводимый через катетер, сразу вымывается в системный кровоток. Даже при скорости введения контраста 10 мл/сек не происходит его контакта с тромбом. Возникновение эффекта Бернулли подтверждается разницей в градиенте давлений около тромба и в области бифуркации легочной артерии.

При моделировании локального тромболитического даже при минимальной скорости введения контраста в «блокированный» участок легочной артерии с одной стороны тромбом, а с другой стороны, баллоном катетера, не происходит его утечки в системный кровоток и контраст начинает распространяться вдоль тромба.

Таким образом, полученные нами данные объясняют причины низкой эффективности селективной тромболитической терапии, когда скорость введения тромболитического препарата составляет 50 мл/час. Вводимый фибринолитический препарат сразу начинает вымываться в системный кровоток. По нашим данным при селективной тромболитической терапии не происходит существенного подъема концентрации препарата в области тромба, что подтверждается отсутствием достовер-

ных различных концентраций Активизе в области тромба в легочной артерии и в периферической вене.

С другой стороны, проведение метода локального тромболитика позволяет поднять концентрацию препарата в области тромба в 930 раз по сравнению с селективным методом. Моделирование локального тромболитика показывает, что при локальном методе введения фибринолитического препарата начинает распространяться вдоль тромба, что способствует более высокой его концентрации по всей длине тромба и как следствие более полному его лизису.

При проведении локального тромболитика фибринолитический препарат на первом этапе утилизируется тромбом и практически не попадает в системный кровоток, что способствует снижению количества осложнений, связанных с тромболитической терапией.

После окончания тромболитической терапии селективным методом давление в легочной артерии составило в среднем $32,11 \pm 2,44$ мм рт. ст., при локальной технологии $15,49 \pm 1,07$ мм рт. ст., что свидетельствовало об эффективном лизисе тромба.

Литература

1. Зайцев В. Т., Лодяная И. Н., Бойко В. В. Современные аспекты диагностики и лечения больных с эмболией легочной артерии. Харьков; ХГМУ: 1995.
2. Малиновский Н. Н., Натрадзе Д. А., Масленников С. Г. Клинические аспекты тромбоза легочной артерии. В кн.: Диагностика и лечение тромбоза легочной артерии. М.: Медицина; 1980. 3–5.
3. Carson J. L., Kelley M. A., Duff A. et al. The clinical course of pulmonary embolism. N. Engl. J. Med. 1992; 326 (19): 1240–1245.
4. Gonzales-Juanatey J. R., Valdes L., Amaro A. et al. Treatment of massive pulmonary embolism with low intrapulmonary dosages of urokinase: short term angiographic and hemodynamic evaluation. Chest 1992; 102 (2): 341–346.
5. Kasper W., Konstantinides S., Geibel A. et al. Management strategies and determinants of outcome in acute major pulmonary embolism: results of multicenter registry. J. Am. Coll. Cardiol. 1997; 30 (5): 1165–1171.

Выводы

1. Проведение селективной тромболитической терапии не имеет никаких преимуществ по сравнению с системной тромболитической терапией, поскольку не обеспечивает повышение концентрации фибринолитического препарата в области тромба

2. Проведение локальной тромболитической терапии позволяет в 930 раз поднять концентрацию фибринолитического препарата в области тромба по сравнению с селективной тромболитической терапией.

3. Проведение локальной тромболитической терапии обеспечивает распространение фибринолитического препарата по всей длине тромба, что способствует его более полному лизису.

4. Проведение локальной тромболитической терапии приводит к снижению количества геморрагических осложнений, обусловленных системным воздействием фибринолитического препарата.

6. Мишалов В. Г., Павловский П. М., Никоненко А. С. Лечебная тактика больных с тромбозом легочной артерии. Шпитальна хірургія. Додаток 2000; 83–85.
7. Gulba D. C., Schmid C., Borst H. G. et al. Medical compared with surgical treatment for massive pulmonary embolism. Lancet 1994; 343 (8897): 576–577.
8. Nijkeuter M., Hovens M. M., Davidson B. L., Huisman M. V. Resolution of thromboemboli in patients with acute pulmonary embolism: a systematic review. Chest 2006; 129 (1): 192–197.
9. Verstraete M., Miller G. A., Bounameaux H. et al. Intravenous and intrapulmonary recombinant tissue-type plasminogen activator in the treatment of acute massive pulmonary embolism. Circulation 1988; 77 (2): 353–360.
10. Schmitz-Rode T., Kilbinger M., Gunther R. W. Simulated flow pattern in massive pulmonary embolism: significance for selective intrapulmonary thrombolysis. Cardiovasc. Intervent. Radiol. 1998; 21 (3): 199–204.

Поступила 27.01.10

24–25 июня 2010 г.

VIII Научно-практическая конференция
«Безопасность больного
в анестезиологии-реаниматологии»
Москва, Россия www.infomedfarmdialog.ru

28–29 августа 2010 г.

Межрегиональная научно-практическая конференция
Ассоциации анестезиологов-реаниматологов СЗО
и ЦФО «Актуальные проблемы анестезиологии
и реаниматологии»
Рыбинск, Россия www.anest-cfo.ru

5–8 сентября 2010 г.

32 Congress ESPEN
Nice, France www.espen.org

8–11 сентября 2010 г.

XXIX ESRA Annual Congress
Porto, Portugal www.esraeurope.org

10–13 октября 2010 г.

23rd Annual Congress ESICM
Барселона, Испания www.esicm.org

17–19 ноября 2010 г.

The 1st Russian National Congress
of Hematologists & Transfusiologists
Москва, Россия www.moscowtransfusion.com

2–4 декабря

Resuscitation 2010. The Guidelines Congress 2010
Porto, Portugal www.resuscitation2010.eu