

Фармакологический и хирургический тромболизис. Кто к кому придёт на помощь? (Кудыкин М. Н.)

Тромболизис – вид лечения, направленный на восстановление кровотока в сосуде за счет лизиса тромба внутри сосудистого русла.

Гемостаз – сбалансированная система, выходящая из состояния динамического равновесия (тромбоз/кровотечение) при любом воздействии на коагуляцию или фибринолиз.

Терапевтический тромболизис

- Активация фибринолитической активности крови за счет перевода плазминогена в его активную форму (плазмин).
- Терминология: тромболитики = фибринолитики = активаторы плазминогена.

Коррекция системы гемостаза

Фармакологическая группа	Точки приложения					Перекрестно-связанный фибрин
	FVII	FIXa	FXa	Тромбин	Плазминоген→плазмин	
Антагонисты витамина К	+	+	+	+		
Фракционированные гепарины			+			
Нефракционированные гепарины			+	+		
Прямые ингибиторы фактора Ха			+			
Прямые ингибиторы тромбина				+		
Активаторы плазминогена					+	
Прямой тромболитик (Тромбовазим®)						+

Антикоагулянтная терапия не способствует спонтанному лизису тромба, а является способом поддержания естественной тромболитической активности.

Немалую роль в развитии тромбоза играет ангиопатия:

- повышение прокоагулянтной активности и высокая тромботическая готовность;
- депрессия антикоагулянтных механизмов и фибринолиза.

В последнее время стандартная антикоагулянтная терапия дополняется средствами, направленными на нормализацию состояния эндотелия (ангиопатию).

Для коррекции работы системы гемостаза предпочтение следует отдавать не нескольким препаратам с однонаправленным действием, а одному средству, мультифокально направленному на все целевые патогенетические механизмы.

Тромболитические препараты: протеолитические ферменты

- Активаторы плазминогена (урокиназа, альтеплаза, стрептокиназа)
- Субтилизины

Несмотря на перспективы в лечении протеолитическими ферментами венозного тромбоза и эмболизма, применение препаратов данной группы имеет множество ограничений и сопровождается большим числом осложнений.

Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER) Lancet 1999; 353: 1386-1389

Риск крупных кровотечений при системном тромболизе 22%.

Plazza G, Hohlfelder B, Jaff MR, et al. SEATTLE II: a Prospective, Single-Arm, Multicenter Trial of Ultrasound-Facilitated, Catheter-Directed, Low-Dose Fibrinolysis for Acute Massive and Submassive Pulmonary Embolism. JACC: Cardiovascular Interventions. 2015; 8(10): 1382-1392

При селективном тромболизе с использованием эндоваскулярной системы EkoSonic количество крупных кровотечений составило – 10%.

Абсолютные противопоказания к выполнению тромболиза (30% пациентов с острым венозным тромбозом)

1. Перенесенная операция
2. Тяжелая травма или инсульт
3. Прогрессирование онкологического заболевания

Хирургический тромболизис

• **Реолитическая тромбэктомия** – метод удаления тромба с использованием гидродинамических устройств типа AngioJet.

Струя гепаринизированного физиологического раствора под высоким давлением создает эффект Вентури* → одновременное разрушение и удаление тромба через катетер (AngioJet, Oasis, Hydrolyzer)

*уменьшение давления и увеличение скорости течения жидкости при прохождении через узкую часть трубы

• **Ротационная тромбэктомия** – эндоваскулярная реканализация системой Aspirex (Straub medical). Центральная часть катетера Aspirex – вращающаяся высокоскоростная винтовая ось → создание отрицательного давления → тромболизис.

Фармакомеханический тромболизис

- Механическая фрагментация тромба с селективным тромболизмом.

Engelberger RP, Kucher N. Ultrasound-assisted thrombolysis for acute pulmonary embolism: a systematic review. Eur Heart J. 2014; 35(12): 758-764

Один из наиболее эффективных способов тромболиза – фармакомеханический (механическая фрагментация тромба с селективным тромболизмом).

Система EkoSonic (BS Corporation, США) – дезагрегация фибриновых волокон и улучшение доставки фибринолитика вглубь тромба путем инфузии тромболитика через катетер с ультразвуковым сердечником.

СУБТИЛИЗИНЫ

Субтилизины – протеолитические ферменты из класса сериновых протеиназ, продуцируемые бактериями (преимущественно рода *Bacillus*), катализирующие гидролиз белков и пептидов, а также сложных эфиров и амидов N-защищенных аминокислот.

Эффекты:

- воздействуют преимущественно на денатурированные или полимеризованные белки;
- не гидролизуют альбумин и глобулины плазмы крови;
- не гидролизуют нативные белки.

Недостатки:

- большая Мг → аллергия, низкая биодоступность, плохая всасываемость.

ТРОМБОВАЗИМ® - комплекс молекулы субтилизина и инертного полимерного носителя - полиэтиленгликоля

- Биодоступность энтеральной формы 18% (что немало для ЛС с данной Мг).
- Пегилированный субтилизин (конъюгат субтилизина и ПЭГа), сохраняет специфическую ферментную активность при пероральном приеме, при этом не вызывая аллергических реакций.

Опыт практического применения Тромбовазима® в России

- ХВН (ВБ С4-С6, ПТФС С2-С6), врожденные флебоангиодисплазии С2-С6¹
- ХВН на фоне приема контрацептивных препаратов²
- Тромбозы магистральных вен нижних конечностей (одновременно с антикоагулянтной терапией)³
- Посттромботическая болезнь (ускорение заживления трофических язв и лизис тромбов)⁴

1. Флебология Том 10 Выпуск 2 2*2016

2. Опыт применения лекарственного препарата Тромбовазим® для лечения эстрогениндуцированной хронической венозной недостаточности. Т. А. Эмедова, С.В. Мишенина, К. Ю. Макаров Новосибирский государственный медицинский университет «Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология» №5 (50)|2015

3. Ангиология и сосудистая хирургия том 22 №3/2016

4. Применение препарата Тромбовазим® у больных с посттромботической болезнью. Ю. А. Кошевой, И. О. Гибадулина, Л. Ю. Колесова. Томский военно-медицинский институт, г. Томск, Россия.

Способ комплексного лечения острой тромбоэмболии легочной артерии (патент RU2467752C2)

Для достижения полного удаления тромботических масс из дистальных ветвей легочной артерии во время тромбоэмболектомии больному в комплекс предоперационной подготовки включают назначение тромболитического препарата Тромбовазим® в дозировке 0,02 мг/кг.

- Применение в комплексной терапии препарата Тромбовазим® обеспечивает снижение вероятности ретромбозов в области оперативного вмешательства и повторных эпизодов ТЭЛА за счет воздействия на первичный очаг тромбоэмболизма.
- Использование способа позволяет вернуть трудоспособность и улучшить качество жизни

больных, а также расширить контингент больных, ранее считавшихся бесперспективными в исходе хирургического лечения.

Мишенина С.В., Мадонов П.Г. Эффективность перорального препарата Тромбовазим в терапии тромбозов глубоких вен нижних конечностей // Ангиология и сосудистая хирургия. 2016. Том 22. № 3. С. 91-95

Группой специалистов была проведена оценка терапевтической эффективности и безопасности перорального препарата Тромбовазим® на основании материалов многоцентрового РКИ VETTER-1.

- Применение антикоагулянтной терапии совместно с препаратом Тромбовазим® оказывает положительный эффект на состояние тромботических масс в отношении реканализации и уменьшения части флотирующих тромбов.
- Тромбовазим® имеет выраженный дозозависимый эффект.

Эффективность терапии ТГВ у участников исследования VETTER-1

Группы пациентов	Относительная частота положительной динамики
Плацебо n=59	0,585
Тромбовазим 1600 ЕД/сут (n=25)	0,707
Тромбовазим 3200 ЕД/сут (n=32)	0,725
Тромбовазим 4800 ЕД/сут (n=34)	0,747

Взаимодействие активированных молекул полиэтиленоксида и протеина действующего вещества субтилизина в растворе приводит к образованию микрогидрогелевой оболочки, защищающей фермент.

Доказанные эффекты препарата Тромбовазим®

- Тромболитический (непосредственное воздействие на фибрин и клеточную массу тромба)
- Антитромботический (препятствие полимеризации фибрина и снижение адгезии тромбоцитов)
- Противовоспалительный
- Кардиопротективный

Результаты применения препарата Тромбовазим®:

- ↓ площади поражения и заживление трофических язв;
- ↓ отека нижних конечностей и болевого синдрома;
- ↑ скорости и объема венозного и лимфатического оттока;
- ↓ динамического сопротивления лимфовенозному оттоку.

Всего в мире зарегистрировано более 60 клинических исследований по оценке эффективности и безопасности субтилизинов.

ВЫВОДЫ

1. Тромболитическая терапия – самое мощное средство лечения в арсенале сосудистых хирургов, ангиологов и флебологов.
2. Проблема нерационального использования тромболитических препаратов не теряет своей актуальности.

3. Препарат Тромбовазим® позволяет прицельно справляться с венозными тромбозами.