

## Роль урокиназы в профилактике и лечении катетер-ассоциированных инфекционных и тромботических осложнений у пациентов с опухолевыми заболеваниями

А. Д. Ширин

РЕФЕРАТ

### The role of urokinase in the prophylaxis and treatment of central venous catheter-associated infectious and thrombotic complications in cancer patients

A. D. Shirin

#### SUMMARY

This article is a literature review on prophylaxis and treatment of the complications associated with central venous catheter (CVC) in cancer patients. We observe results of therapy with anticoagulating agents, vitamin K antagonists and thrombolytic drugs (fibrinolytic agents) in patients with CVC-associated infectious complications. The article presents the guidelines (2008) concerning CVC management (Standards, Options and Recommendations). The main attention is concentrated on urokinase; we specify indication and contraindications prescribed by the pharmaceutical company Medac.

#### Keywords:

central venous catheter, CVC, thrombosis, urokinase.

N. N. Blokhin Cancer Research Center RAMS, Moscow

Контакты: shirin-anton@mail.ru

Принято в печать: 17 сентября 2009 г.

Настоящая статья представляет собой обзор литературы по профилактике и лечению осложнений, связанных с наличием у онкологических больных центрального венозного катетера (ЦВК). Приводятся результаты использования антикоагулянтов, антагонистов витамина К и тромболитиков (фибринолитиков) у больных с ЦВК-ассоциированными инфекционными осложнениями. В статье рассматривается руководство 2008 г. по уходу за ЦВК (стандарты, опции и рекомендации). В работе основное внимание уделяется урокиназе; детально излагаются показания и противопоказания к ее применению, предписанные фармацевтической компанией Medac.

#### Ключевые слова

центральный венозный катетер, ЦВК, тромбоз, урокиназа.

### ВВЕДЕНИЕ

Современную медицину сложно представить без использования венозных катетеров. Историю первой внутривенной инъекции (1656 г.) связывают с именем английского ученого Christopher Wren, который вводил различные субстанции животным через внутривенную канюлю.<sup>1-3</sup>



Christopher Wren (1632–1723)

В 1667 г. Johann D. Major и Johann Esholtz пытались использовать катетеры для введения компонентов крови, слабительных средств и других веществ как животным, так и людям, что приводило к их гибели.<sup>4-6</sup> В связи с этим интерес к применению венозных катетеров был надолго утрачен. Относительно недавно — около 30–35 лет тому назад — с появлением современных технологий вновь возрос интерес к катетеризации вен, что позволило осуществлять парентеральное питание, проводить химиотерапию, противомикробную терапию и т. д.

Однако наряду с преимуществами венозных катетеров обнаружались и осложнения, связанные с их установкой и нахождением в сосудистом русле (особенно в течение длительного времени). Среди всех осложнений **наиболее частыми ранними осложнениями** являются аритмия (до 13 % случаев) и случайная артериальная пункция (до 3,8 %), значительно чаще наблюдаются **поздние осложнения**: инфекции (4–38 %), тромбозы (12–74 %) и др.<sup>7</sup>

Следует отметить, что наличие катетера у больного является одной

из наиболее частых причин нозокомиальной (от лат. *nosocomium* — больница, греч. *nosokomeo* — ухаживать за больным) инфекции, выявляемой при микробиологическом исследовании крови. Так, по данным за 2001 г., в США ежегодно устанавливается около 5 млн центральных венозных катетеров (ЦВК) и в 3–8 % случаев при микробиологическом анализе крови регистрируется инфекция.<sup>8</sup> Этот вид инфекции характеризуется 12–25%-й частотой летальных исходов.<sup>9</sup>

Важную проблему борьбы с ЦВК-ассоциированной инфекцией представляет образование биооболочки, препятствующей адекватному иммунному ответу организма и противодействующей антибиотикам. Биооболочка представлена бактериальными экстрацеллюлярными полисахаридами, связанными с фибрином и фибронектином. Для ликвидации бактерий, присутствующих в сформированной биооболочке катетера, требуется 100–1000-кратная концентрация антибиотиков, действующая на протяжении нескольких часов, по сравнению с их минимальной ингибирующей концентрацией.

На основании исследования V. L. Jr. Hoshal и соавт. было показано, что после установления ЦВК в течение 24 ч вокруг него формируется фибриновая оболочка.<sup>10</sup> Венографическое исследование позволило выявить фибриновую оболочку на катетерах у 83 (87 %) из 95 больных.<sup>11</sup> Это явление не приводит к развитию тромбозов сосудов, в которых установлен катетер, случаи эмболии фибриновой оболочкой наблюдаются редко и протекают преимущественно бессимптомно. Образование фибриновой оболочки может быть причиной ЦВК-ассоциированной инфекции. Однако существуют данные, не подтверждающие это положение.

Так, для оценки микробной колонизации фибриновой оболочки на внутренней и наружной поверхности ЦВК I. Raad и соавт.<sup>12</sup> использовали электронную микроскопию 39 силиконовых катетеров у больных с онкологическими заболеваниями с катетерной инфекцией (с выявленным ростом культур микроорганизмов), 26 катетеров из контрольной группы и 10 катетеров у умерших больных (без выявления роста культур микроорганизмов). Ультраструктурная колонизация и образование слоя микроорганизмов обнаруживались преимущественно на внутренней поверхности ЦВК при нахождении катетера в сосудистом русле более 30 дней и не зависели от частоты клинически выявленной катетер-ассоциированной инфекции. Отсутствие этой связи, вероятно, может объясняться не самим фактом колонизации, а ее выраженностью. При исследовании 250 удаленных внутривенных катетеров полуколичественный анализ культур микроорганизмов выявил колонизацию в 225 случаях (менее 15 колоний). Ни в одном из этих случаев септицемия не наблюдалась. При исследовании 25 (10 %) катетеров был получен рост более 15 колоний. Септицемия была констатирована в 4 из этих 25 наблюдений.<sup>13</sup>

Одним из осложнений, связанных с длительным пребыванием катетера в сосудистом русле, является ЦВК-ассоциированный тромбоз. Согласно определению, указанному в «Руководстве по предотвращению и лечению тромбозов, ассоциированных с центральным венозным катетером, у больных с онкологическими заболеваниями» (2008), ЦВК-ассоциированный тромбоз представляет собой пристеночный тромбоз, распространяющийся из катетера в просвет сосуда и приводящий к частичной или полной окклюзии катетера с наличием клинических симптомов или без таковых.<sup>14</sup> На основании анализа литературы за 1990–2007 гг. ЦВК-ассоциированный тромбоз встречается с частотой от 0 до 66 % и приводит к эмболии сосудов легких в 10–15 % случаев.

Обычно внутрисосудный тромбоз ЦВК выявляется при невозможности взятия крови через катетер или невоз-

можности осуществления инфузии через него. Так, по данным J. R. Gould и соавт.,<sup>15</sup> этот феномен наблюдался у 57 % пациентов с тромбозом и у 27 % пациентов без тромбоза ЦВК. Следует иметь в виду, что указанные признаки могут быть также вызваны перегибом катетера или соприкосновением дистального конца катетера (его просвета) со стенкой сосуда. В исследованиях сообщается о различной частоте образования тромба внутри просвета ЦВК. A. J. Anderson и соавт.<sup>16</sup> сообщили об этом осложнении у 40 из 43 больных, в то время как R. E. Schwarz и соавт.<sup>17</sup> обнаружили внутрисосудный тромбоз ЦВК у 122 из 923 больных.

Тромбоз катетера может быть как спонтанным, так и индуцированным состояниями, связанными с повышенным риском тромбообразования, — онкологическими заболеваниями или лечением (особенно L-аспарагиназой). Тромбоз ЦВК представляет собой основной фактор риска катетер-ассоциированной инфекции. Впервые это предположение было высказано O. W. Press и соавт., которые проанализировали данные литературы и собственные наблюдения (1088 катетеров Хикмана у 992 пациентов с онкологическими заболеваниями). Наиболее частым инфекционным осложнением была септицемия (30,8 %). Анализ факторов риска 129 случаев установленных катетеров показал, что тромбоз катетеров был основной причиной катетерной инфекции.<sup>18</sup>

#### ПРОФИЛАКТИКА ЦВК-АССОЦИИРОВАННЫХ ТРОМБОЗОВ

Ранее с целью предотвратить тромбообразование рекомендовалось промывание ЦВК физиологическим раствором и гепарином.<sup>19</sup> Как показал более поздний анализ литературы (2008),<sup>14</sup> было проведено только одно рандомизированное исследование применения гепарина по сравнению с введением физиологического раствора. Частота ЦВК-ассоциированных тромбозов оказалась достоверно меньше при использовании гепарина, чем в группе, получавшей физиологический раствор. Однако, по мнению исследователей, одного исследования по сравнению гепарина и физиологического раствора недостаточно для внесения гепарина в группу рекомендованных препаратов для профилактики ЦВК-ассоциированного тромбоза у онкологических больных.

По данным M. M. Vein и соавт., применение малых доз варфарина (ингибитор витамина К) может быть эффективно у больных с ранее наблюдавшимся тромбозом катетера. В это исследование не были включены пациенты с числом тромбоцитов менее  $125 \times 10^9/\text{л}$  и с коагулопатиями.<sup>20</sup> На основании более обширного исследования — метаанализа применения варфарина у пациентов с онкологическими заболеваниями — не было показано его преимущества в предотвращении ЦВК-ассоциированного тромбоза по сравнению с контрольной группой. Низкомолекулярный гепарин (далтепарин и надропарин) не отличался большей эффективностью по сравнению с варфарином.<sup>14</sup>

Помимо применения антикоагулянтов и ингибиторов витамина К в арсенале клиницистов появился **препарат урокиназа, относящийся к группе фибринолитических средств (тромболитиков)**. Урокиназа является протеолитическим ферментом и по своему действию относится к прямым активаторам плазминогена. Она проникает в тромб и превращает плазминоген в плазмин. Плазмин разрушает фибрин, в результате чего происходит растворение тромба. Механизм действия урокиназы направлен на деградацию фибрина, биологических пленок, локализирующихся на внутренней поверхности стенок ЦВК, и тромбов на внутренней поверхности стенок сосудов.

Урокиназа метаболизируется в печени. Неактивные продукты деградации выводятся с желчью и мочой. Период полувы-

ведения урокиназы составляет 10–20 мин. Клиническое время действия зависит от продолжительности действия активного плазмина. Снижение уровня пламиногена и фибриногена, а также повышение содержания продуктов разложения фибрина и фибриногена, вызванные введением урокиназы, сохраняются в течение 12–24 ч после окончания инфузии.

С целью профилактики тромбоза ЦВК у детей с онкологическими заболеваниями было проведено исследование М. Kalmanti и соавт.<sup>21</sup> Больные были разделены на две группы. В 1-й группе урокиназа вводилась в ЦВК на 4 ч 1 раз в неделю в дозе 10 000 ЕД, а затем удалялась из просвета катетера. Во 2-й группе профилактика тромбозов не проводилась. Дисфункция катетеров была значительно меньшей в 1-й группе (3 из 16 vs 13 из 19 во 2-й группе). В 1-й группе ЦВК-ассоциированная бактериемия также встречалась реже (2 из 16 vs 8 из 19) и из-за персистирующей бактериемии было удалено меньшее число ЦВК (1 из 16 vs 5 из 19). Геморрагические осложнения при использовании урокиназы не наблюдались. Таким образом, профилактика тромбообразования урокиназой продемонстрировала ее безопасность и эффективность. Однако из-за незначительного числа больных и проведения только 1 исследования авторы метаанализа не сочли возможным рекомендовать урокиназу для профилактики ЦВК-ассоциированных тромбозов.<sup>14</sup> Тем не менее, учитывая результаты исследования урокиназы для профилактики ЦВК-ассоциированных инфекций, в которых также оценивалась частота тромботической окклюзии катетеров, можно сделать вывод о ее достаточно высокой эффективности в этой области применения.

#### ЛЕЧЕНИЕ ЦВК-АССОЦИИРОВАННЫХ ТРОМБОЗОВ

Число работ, посвященных изучению роли антикоагулянтов в лечении ЦВК-ассоциированных тромбозов у онкологических больных, крайне ограничено. Одно нерандомизирован-

ное проспективное исследование было направлено на определение эффективности и безопасности низкомолекулярного гепарина (далтепарин) у пациентов с ЦВК-ассоциированным тромбозом верхних конечностей.<sup>22</sup> После проведения терапии далтепарином (не менее 5 дней) больным назначался варфарин. В исследование было включено небольшое число пациентов, а лечение далтепарином было непродолжительным. Эти обстоятельства не позволили включить представленный вид терапии в современные рекомендации по лечению.<sup>14</sup>

Обнадёживающие результаты показали исследования длительной монотерапии низкомолекулярным гепарином ЦВК-ассоциированных тромбозов нижних конечностей или тромбоемболии сосудов легких у онкологических больных.<sup>23</sup>

Высокую эффективность при терапии ЦВК-ассоциированных тромбозов продемонстрировали фибринолитики. В 1980 г. группа исследователей из М. D. Anderson Cancer Center (США) опубликовала данные о применении стрептокиназы и урокиназы для восстановления функции 325 ЦВК с окклюзией тромботическими массами. Стрептокиназа использовалась в 266 случаях, урокиназа — в 59. После первого введения фибринолитиков в катетер его функция восстановилась у 77 % больных в среднем через 22 мин. Для ликвидации тромботической окклюзии остальных 23 % катетеров потребовалось два введения препаратов и более, а среднее время от введения препаратов до восстановления функции ЦВК составило 45 мин. Согласно ранее полученным данным этих авторов, около 25 % ЦВК удалялись из-за их окклюзии, в то время как на протяжении 6 мес. проведения этого исследования возникла необходимость удаления только 1 катетера.<sup>24</sup>

По данным Т. Wachs, использование урокиназы при тромботической окклюзии ЦВК (одно-, двухпросветных и оснащенных имплантируемыми портами) позволило восстановить функцию 101 из 103 катетеров.<sup>25</sup>

Согласно метаанализу, указанному выше, роль тромболитиков в терапии ЦВК-ассоциированного тромбоза была оценена в двух нерандомизированных проспективных исследованиях<sup>26,27</sup> и в одном ретроспективном.<sup>28</sup>

В первом исследовании у 5 пациентов со злокачественными опухолями наблюдался ЦВК-ассоциированный тромбоз, по поводу которого проводилось лечение рекомбинантным тканевым активатором плазминогена и гепарином. Терапия была эффективной: ликвидация обструкции крупных сосудов без признаков кровотечения у 3 из 5 больных. Частичный лизис тромба с умеренно выраженным геморрагическим синдромом был констатирован у 2 пациентов.<sup>26</sup>

Во второе исследование было включено 18 больных с развитием ЦВК-ассоциированного тромбоза и онкологическими заболеваниями, по поводу которых пациенты получали высокодозную химиотерапию. Этим больным вводили урокиназу (75 000–150 000 ЕД/ч в течение 24–96 ч) в поверхностную вену той же конечности, где наблюдался тромбоз. У всех пациентов отмечено полное или частичное разрешение клинических признаков тромбоза. Затем осуществлялась терапия гепарином в течение 5–7 дней с последующим применением варфарина продолжительностью не менее 3 мес. В 12 случаях удалось восстановить функцию катетера, а у 6 больных катетеры были удалены из-за сохранявшегося тромбоза. Только у 1 больного развилось желудочно-кишечное кровотечение, потребовавшее прекращения лечения урокиназой.<sup>27</sup>

В третьем исследовании проводилось ретроспективное сравнение эффективности тромболитиков и низкомолекулярного гепарина при ЦВК-ассоциированном тромбозе у 57 больных. 32 пациента получали тромболитики (стрептокиназа — 16, урокиназа — 5, активатор тканевого плазминогена — 4, комбинация стрептокиназы и урокиназы — 7). У 50 % больных был получен эффект по данным доплеровской эхографии. Тяжелых побочных эффектов не было. При лечении 25 пациентов только эноксапарином с последующим назначением варфарина восстановление кровотока отмечено только в 1 случае.<sup>28</sup>

Для определения оптимальной дозы урокиназы с целью восстановить функцию ЦВК при его окклюзии тромботическими массами у онкологических больных было проведено рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование.<sup>29</sup> Пациентам осуществляли одно или два введения препарата в просвет катетера в дозе 5000, 15 000 и 25 000 ЕД/мл. В исследовании было включено 104 больных. Введение урокиназы во всех исследуемых дозах имело достоверно лучшие результаты по сравнению с плацебо. Принципиальных различий между эффективностью разных доз урокиназы не было. Геморрагические осложнения наблюдались только при использовании урокиназы в дозе 15 000 и 25 000 ЕД/мл. Это исследование показало эффективность и безопасность урокиназы в дозе 5000 ЕД/мл у взрослых больных и у детей старше 1 года.

В исследовании урокиназы в разных дозах (5000 и 25 000 ЕД/мл) у детей с гемобластозами<sup>30</sup> окклюзия ЦВК была устранена в 92,5 % случаев (75 наблюдений окклюзии ЦВК). Урокиназа в дозе 5000 ЕД/мл была эффективна у 89 % детей, а в дозе 25000 ЕД/мл — в 97 % (различия статистически недостоверны). В случае неэффективности внутрипросветного введения урокиназы (9 больных) препарат в малых дозах вводили системно, положительный результат получен у 7 детей, у оставшихся 2 больных ЦВК были удалены.

Полученные результаты применения тромболитиков позволяют сделать вывод об их достаточно высокой эффективности. Однако, по мнению экспертов, **назначение тромболитиков для лечения ЦВК-ассоциированного тромбоза следует ограничить случаями, при которых риск тромбоза превышает риск побочных эффектов, например тромбоз верхней полой вены при наличии недавно имевшегося и тяжело протекавшего синдрома верхней полой вены (по крайней мере, доказанного с помощью компьютерной томографии и/или контрастирования верхней полой вены) или обязательное сохранение функции ЦВК.**<sup>14</sup>

#### ПРОФИЛАКТИКА ЦВК-АССОЦИИРОВАННЫХ ИНФЕКЦИЙ

Применение ферментов, направленных на растворение фибрина, может уменьшить риск ЦВК-ассоциированных инфекций. С этой точки зрения урокиназа является препаратом, разрушающим сформированную биооболочку на поверхности катетера. Недавно были представлены результаты исследования урокиназы в профилактике ЦВК-ассоциированной инфекции, вызванной коагулазанегативным стафилококком (CoNS) у больных гемобластозами.<sup>31</sup> В двойном слепом исследовании пациентам проводилась промывка ЦВК урокиназой (5 мл, содержащие 5000 ЕД/мл) или плацебо (физиологический раствор) 3 раза в неделю. Число больных с одним и более положительным исследованием роста CoNS было меньше в группе, получавшей урокиназу, чем в группе плацебо (26 vs 42 % соответственно). Системные ЦВК-ассоциированные инфекции встречались реже в случае применения урокиназы по сравнению с плацебо (1,2 vs 14,1 %). Кроме того, у больных, которым вводилась урокиназа, было отмечено меньшее число ЦВК-ассоциированных тромбозов (1,3 vs 9,0 %).

Исследователи из Германии (Department for Paediatric Haematology and Oncology, University of Bonn) рекомендуют применять урокиназу при катетер-ассоциированных инфекциях у детей с онкологическими заболеваниями следующим образом: при массе тела 3–10 кг — 2500 ЕД, 10–25 кг — 5000 ЕД и более 25 кг — 10 000 ЕД. После более чем 4-часового периода урокиназного «замка» препарат следует аспирировать в стерильных условиях и направить на бактериологическое исследование. Далее ЦВК промывается физиологическим раствором, содержащим гепарин в дозе 10 000 ЕД/л, а затем сразу же через катетер осуществляется инфузия антибиотиков. Эта процедура повторяется через 24 ч.<sup>32</sup>

Исследователи из США провели проспективное двойное слепое рандомизированное исследование урокиназы, которая использовалась для предотвращения ЦВК-ассоциированной бактериемии.<sup>33</sup> С 1994 по 1998 г. дети с онкологическими заболеваниями были рандомизированы на две группы. 40 больным проводилось не менее 6 промываний катетера урокиназой и гепарином (1-я группа), 34 — только гепарином (2-я группа). В 1-й группе ЦВК-ассоциированная инфекция выявлялась реже, чем во 2-й группе, но различия не были статистически значимыми.

P.W. Dillon и соавт. было предпринято проспективное рандомизированное исследование эффективности гепарина и урокиназы у детей с туннельными катетерами и катетерами, оснащенными имплантируемыми портами. Препараты вводили в катетер каждые 2 нед. на протяжении 12 мес., продолжительность нахождения исследуемых препаратов в просвете катетера составила от 1 ч до 2 нед. В исследовании приняло участие 577 пациентов. При применении урокиназы отмечались достоверно меньшая частота окклюзии ЦВК по сравнению с гепарином (23 vs 31 %), достоверно больший



период до возникновения первого тромбоза ЦВК, меньшая в 1,4 раза частота инфекций и большее время до развития инфекции при использовании туннельных катетеров.<sup>34</sup>

Таким образом, базовыми принципами ухода за ЦВК, по данным современного «Руководства по предотвращению и лечению тромбозов, ассоциированных с центральным венозным катетером, у больных с онкологическими заболеваниями» (2008), считаются следующие.<sup>14</sup>

### **Профилактика ЦВК-ассоциированного тромбоза**

1. Дистальный просвет катетера должен находиться между верхней поллой веной и правым предсердием.
2. Первичная профилактика ЦВК-ассоциированного тромбоза антикоагулянтами не рекомендуется у пациентов с онкологическими заболеваниями.

Примечание. Предпочтительным следует считать правостороннюю установку ЦВК. Авторы рекомендаций отмечают, что под термином «примечания» подразумеваются действия, требующие дальнейших подтверждений или опровержений.

### **Лечение ЦВК-ассоциированного тромбоза**

1. Лечение ЦВК-ассоциированного тромбоза основывается на длительном применении низкомолекулярного гепарина.
2. При выраженной почечной недостаточности лечение должно базироваться на применении гепарина с последующим назначением ингибиторов витамина К (в максимально короткие сроки, например на следующий день после окончания терапии гепарином).
3. Сохранение катетера оправдано, если его наличие является необходимым, он функционирует, находится в правильном положении, не инфицирован, при этом наблюдается положительная клиническая картина при мониторинговании состояния больного. В этом случае терапию антикоагулянтами следует проводить до тех пор, пока установлен катетер.
4. В случае удаления катетера дальнейшие стандарты терапии антикоагулянтами с точки зрения начала их применения отсутствуют.

Примечания:

- При необходимости установки нового катетера следует оценить состояние верхней поллой вены с помощью сканирования или доплеровской эхографии.
- При невозможности продолжения терапии низкомолекулярным гепарином или отказе больного от этого вида лечения необходим короткий перерыв с последующим назначением ингибиторов витамина К.
- Тромболитики могут применяться в определенных дозах при неблагоприятных по прогнозу клинических случаях (синдром верхней поллой вены) и при отсутствии каких-либо противопоказаний.
- После удаления ЦВК оптимальная продолжительность терапии антикоагулянтами не определена.

Учитывая доказанную эффективность урокиназы в онкологии, препарат **рекомендуется компанией-производителем (Medac) в следующих ситуациях.**

### **Применение урокиназы у взрослых с опухолевыми заболеваниями**

Для профилактики окклюзии ЦВК у взрослых урокиназа назначается в дозе 25 000 ЕД/5 мл (5000 ЕД/мл) в виде 4-часовой инфузии 3 раза в неделю.

При окклюзии ЦВК необходимо длительное (не менее 3 ч) введение 25 000 ЕД урокиназы (5000 ЕД/мл).

### **Применение урокиназы у детей с опухолевыми заболеваниями**

В случае окклюзии ЦВК у детей для восстановления проходимости необходимо 3-часовое введение урокиназы в ЦВК в дозе 1000 ЕД/кг/ч, но не более 20 000 ЕД, концентрация раствора — 5000 ЕД/мл. В случае окклюзии обоих каналов ЦВК в двухканальном катетере рассчитанную дозу урокиназы делят пополам и вводят в каждый канал. Также возможно создание «замка» раствором урокиназы в концентрации 5000 ЕД/мл, если требуется как можно быстрее достичь восстановления проходимости ЦВК (через час «замок» следует удалить).

Для профилактики развития катетер-ассоциированной инфекции и окклюзии ЦВК возможно введение 5000 ЕД/2 мл урокиназы в течение 4 ч 1 раз в неделю в сочетании с созданием гепаринового «замка» (струйное введение 50 ЕД/5 мл раствора гепарина) 3 раза в неделю.

### **Противопоказания к применению длительного введения урокиназы**

Противопоказаниями являются снижение уровня тромбоцитов менее  $20 \times 10^9/\text{л}$  и проведение люмбальной пункции в течение 24 ч до или после предполагаемого введения урокиназы, а также аллергическая реакция на урокиназу.

### **Восстановления проходимости гемодиализных и инфузионных центральных венозных катетеров с помощью урокиназы**

Методика использования урокиназы следующая:

1. Растворить лиофилизат урокиназы в 2 мл 0,9% раствора натрия хлорида так, чтобы концентрация раствора была 2500–5000 МЕ в 1 мл.
2. Приложить шприц к канюле ЦВК и медленно ввести урокиназу.
3. Пациенту разрешается поворачиваться и двигаться, но необходимо наблюдение медицинского персонала.
4. После 2–4 ч аспирировать урокиназу. Не нужно беспокоиться, если не удастся удалить урокиназу полностью.
5. Если попытка разблокировать катетер была успешной, кровь должна начать аспирироваться. Образец крови из катетера должен быть отправлен для бактериологического исследования после удаления урокиназы из катетера.

После восстановления проходимости катетера рекомендуется промыть его 3–5 мл раствора гепарина в физиологическом растворе (10 ЕД гепарина на 1 мл физиологического раствора).

При неудаче в восстановлении прохождения катетера следует повторить процедуру через 4 ч для однопросветного ЦВК или через 24 ч — для двухпросветного.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Таким образом, **урокиназа может рассматриваться как эффективное фибринолитическое средство** для профилактики катетер-ассоциированных инфекций и ликвидации тромбоза центральных венозных катетеров у пациентов с онкологическими заболеваниями. На настоящий момент применение тромболитиков ограничено достаточно узким спектром показаний.<sup>14</sup> Однако исследования этой группы препаратов в онкологии продолжаются.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Bennett J.A. A study of Parenteralia, with two unpublished letters of Sir Christopher Wren. *Ann. Sci.* 1973; 30: 129–47.
2. Bergman N.A. Early intravenous anesthesia: an eyewitness account. *Anesthesiology* 1990; 72: 185–186.
3. Buess H. Christopher Wren and the discovery of intravenous injections. *Z. Krankenphl.* 1973; 66: 274–5.
4. Major J.D. *Prodromus Inventae a se Chirurgiae Infusoriae.* Leipzig, 1664.
5. Major J.D. *Chirurgia Infusoria.* Kiel, 1667.
6. Elsholtz J.S. *Clysmatica Nova, Sive Ratio, Qua in Venam Sectam Medicamenta Immitti Possint.* Berlin, 1667.
7. Kuter D.J. Thrombotic Complications of Central Venous Catheters in Cancer Patients. *Oncologist* 2004; 9: 207–16.
8. Darouiche R. Device-associated infections: a macroproblem that starts with microadherence. *Clin. Infect. Dis.* 2001; 33: 1567–72.
9. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *MMWR Morb. Mortal Wkly Rep.* 2002; 51: 1–29.
10. Hoshal V.L.Jr., Ause R.G., Hoskins P.A. Fibrin sleeve formation on indwelling subclavian central venous catheters. *Arch. Surg.* 1971; 102: 253–8.
11. Balestreri L., De Cicco M., Matovic M. et al. Central venous catheter-related thrombosis in clinically asymptomatic oncologic patients: a phlebographic study. *Eur. J. Radiol.* 1995; 20: 108–11.
12. Raad I., Costerton W., Sabharwal U. et al. Ultrastructural analysis of indwelling vascular catheters: a quantitative relationship between luminal colonization and duration of placement. *J. Infect. Dis.* 1993; 168(2): 400–7.
13. Maki D.G., Weise C.E., Sarafin H.W. A semiquantitative culture method for identifying intravenous-catheter-related infection. *N. Engl. J. Med.* 1977; 296: 1305–9.
14. Debourdeau P., Kassab Chahmi D., Le Gal G. et al. 2008 SOR guidelines for the prevention and treatment of thrombosis associated with central venous catheters in patients with cancer: report from the working group. *Ann. Oncol.* 2009; 20: 1459–71.
15. Gould J.R., Carlross H.W., Skinner W.L. Groshong catheter-associated subclavian venous thrombosis. *Am. J. Med.* 1993; 95: 419–23.
16. Anderson A.J., Krasnow S.H., Boyer M.W. et al. Thrombosis: the major Hickman catheter complication in patients with solid tumor. *Chest* 1989; 95: 71–5.
17. Schwarz R.E., Coit D.G., Groeger J.S. Transcutaneously tunneled central venous lines in cancer patients: an analysis of device-related morbidity factors based on prospective data collection. *Ann. Surg. Oncol.* 2000; 7: 441–9.
18. Press O.W., Ramsey P.G., Larson E.B. et al. Hickman catheter infections in patients with malignancies. *Medicine (Baltimore)* 1984; 63(4): 189–200.
19. BCSH guidelines on the insertion and management of central venous lines. *Br. J. Haematol.* 1997; 98: 1041–7.
20. Bern M.M., Lokich J.J., Wallach S.R. et al. Very Low Doses of Warfarin Can Prevent Thrombosis in Central Venous Catheters. *Ann. Intern. Med.* 1990; 112: 423–8.
21. Kalmanti M., Germanakis J., Stiakaki E. et al. Prophylaxis with urokinase in pediatric oncology patients with central venous catheters. *Pediatr. Hematol. Oncol.* 2002; 19: 173–9.
22. Savage K.J., Wells P.S., Schulz V. et al. Outpatient use of low molecular weight heparin (Dalteparin) for the treatment of deep vein thrombosis of the upper extremity. *Thromb. Haemost.* 1999; 82: 1008–10.
23. Debourdeau P., Elalamy I., de Raignac A. et al. Long-term use of daily subcutaneous low-molecular-weight heparin in cancer patients with venous thromboembolism: why hesitate any longer? *Supp. Care Cancer* 2008; 16: 1333–41.
24. Hurtubise M.R., Bottino J.C., Lawson M., McCredie K.B. Restoring Patency of Occluded Central Venous Catheters. *Arch. Surg.* 1980; 115: 212–3.
25. Wachs T. Urokinase administration in pediatric patients with occluded central venous catheters. *J. Intraven. Nurs.* 1990; 13: 100–2.
26. Rodenhuis S., van't Hek L.G., Vlasveld L.T. et al. Central venous catheter associated thrombosis of major veins: thrombolytic treatment with recombinant tissue plasminogen activator. *Thorax* 1993; 48: 558–9.
27. Schindler J., Bona R.D., Chen H.H. et al. Regional thrombolysis with urokinase for central venous catheter-related thrombosis in patients undergoing high-dose chemotherapy with autologous blood stem cell rescue. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* 1999; 5: 25–9.
28. Pucheu A., Dierhas M., Leduc B. et al. Fibrinolyse des thromboses veineuses profondes sur dispositifs de perfusion implantables. A propos d'une serie conse. Consecutive de 57 thromboses et de 32 fibrinolyse. *Bull. Cancer* 1996; 83: 293–9.
29. Deitcher S.R., Frascini G., Himmelfarb J. et al. Dose-ranging trial with a recombinant urokinase (urokinase alfa) for occluded central venous catheters in oncology patients. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2004; 15: 575–80.
30. Molinari A.C., Haupt R., Saracco P. et al. Urokinase for restoring patency of malfunctioning or blocked central venous catheters in children with hemato-oncological diseases. *Supp. Care Cancer* 2004; 12(12): 840–3.
31. van Rooden C.J., Schippers E.F., Guiot H.F.L. et al. Prevention of Coagulase-Negative Staphylococcal Central Venous Catheter-Related Infection Using Urokinase Rinses: A Randomized Double-Blind Controlled Trial in Patients With Hematologic Malignancies. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 528–33.
32. Simon A., Bode U., Beutel K. Diagnosis and treatment of catheter-related infections in paediatric oncology: an update. *Clin. Microbiol. Infect.* 2006; 12: 606–20.
33. Aquino V.M., Sandler E.S., Mustafa M.M. et al. A prospective double-blind randomized trial of urokinase flushes to prevent bacteremia resulting from luminal colonization of subcutaneous central venous catheters. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2002; 24: 710–3.
34. Dillon P.W., Jones G.R., Bagnall-Reeb H.A. et al. Prophylactic Urokinase in the Management of Long-Term Venous Access Devices in Children: A Children's Oncology Group Study. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22: 2718–23.

## Благодарности

Автор благодарит компанию Медас за информационную поддержку.