
УДК 616-005.6

**ПЕРВЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ТРОМБОВАЗИМА ДЛЯ ЛИЗИСА
ВНУТРИПРЕДСЕРДНЫХ ТРОМБОВ У БОЛЬНЫХ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ
ПРЕДСЕРДИЙ**

Е.В. Вышлов^{1,2}, В.А. Марков^{1,2}, С.В. Попов¹

¹НИИ кардиологии СО РАМН, Томск

²ГОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития России, Томск
E-mail: evv@cardio.tsu.ru

**FIRST EXPERIENCE OF TROMBOVASIM USING FOR LYSIS OF ATRIAL THROMBUS
IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION**

E.V. Vyshlov^{1,2}, V.A. Markov^{1,2}, S.V. Popov¹

¹Institute of Cardiology of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, Tomsk

²Siberian State Medical University, Tomsk

Цель работы: оценка эффективности применения тромбовазима как тромболитического препарата в комплексной противотромботической терапии больных с фибрилляцией предсердий (ФП) при обнаружении внутрипредсердных тромбов. В исследование было включено 14 больных: 11 мужчин и 3 женщины. Средний возраст $59,9 \pm 6,8$ лет. Постоянная форма ФП была у 7 пациентов, персистирующая ФП – у 4, пароксизмальная ФП – у 2, пароксизмальная форма трепетания предсердий – у 1. У всех этих больных при чрезпищеводном ультразвуковом исследо-

вании сердца (ЧПУЗИ) обнаружены тромбозы: в ушке левого предсердия – 12, в полости левого предсердия – 1, в ушке правого предсердия – 1. После обнаружения тромбоза всем больным был назначен тромбовазим в дозе 700 ЕД 3 раза в день в течение 7 дней. На 8-й день проводилось контрольное ЧПУЗИ, на котором у 12 больных отмечено отсутствие тромбов. Одной больной с сохраняющимся тромбом терапия тромбовазимом была продолжена еще в течение 7 дней и при еще одном контрольном ЧПУЗИ тромб не обнаружено. Уровень общего фибриногена и растворимых фибринмономерных комплексов на фоне приема тромбовазима не изменился. Побочных эффектов во время терапии тромбовазимом не наблюдалось. Таким образом, проведенное исследование показало, что у больных с фибрилляцией предсердий и наличием тромбов полости предсердий назначение тромбовазима в дозе 700 ЕД 3 раза в день внутрь за 7 дней терапии в 86% случаев обеспечивает лизирование тромбов без развития побочных эффектов.

Ключевые слова: тромбовазим, тромбоз, фибрилляция предсердий.

The aim of this study was to test Trombovasim effect as a thrombolytic in patients with atrial fibrillation (AF). Fourteen patients were included in this study: 7 patients had permanent AF, 4 – persistent AF, 2 – paroxysmal AF, 1 – paroxysmal atrial flutter. According to the transesophageal echocardiographic examinations data all these patients had thrombosis: 12 – in left atrial appendage, 1 – in left atrial wall, 1 – in right atrial appendage. Trombovasim (700 U 3 times a day during 7 days) was prescribed to all patients and then control transesophageal echocardiographic was performed. According to these data twelve patients did not have atrial thrombosis after therapy with trombovasim. One patient required more 14 days of therapy. The serum fibrinogen and fibrin-monomer complex levels remained unchanged. Adverse events of this therapy were not registered.

Key words: trombovasim, thrombosis, atrial fibrillation.

Введение

Одними из наиболее клинически значимых осложнений фибрилляции предсердий (ФП) являются системные тромбоэмболии. Они могут развиваться как при сохранении ФП, так и при восстановлении синусового ритма (т.н. “нормализационные” эмболии). Тромбы формируются при этом в полостях предсердий, наиболее часто – в ушке левого предсердия (УЛП). В наблюдениях, проведенных до широкого использования антикоагулянтов у этих больных, частота тромбоэмболических осложнений в результате кардиоверсии достигала 6,3% [9, 17]. Поэтому, если пароксизм ФП продолжается более 48 ч, для профилактики тромбоэмболий, согласно клиническим рекомендациям, в настоящее время требуется проведение антикоагулянтной терапии варфарином с целевым МНО 2,0–3,0 в течение 3–4 нед. до и в течение такого же срока после кардиоверсии [3, 8]. Известно, что 80–90% внутрисердечных тромбов растворяются после 1 мес. антикоагулянтной терапии варфарином [11, 12, 14, 16], и риск развития эмболий резко снижается [9, 10, 13, 19].

Альтернативным подходом является проведение чрепизодового ультразвукового исследования сердца (ЧПУЗИ), на котором, в отличие от трансторакального УЗИ, хорошо визуализируются тромбы в полостях сердца, в том числе в УЛП. Частота обнаружения внутрисердечных тромбов у больных с ФП продолжительностью более 2 сут. или с неизвестной давностью достигает по одним данным 15% [6, 15], по другим – даже 25% [4]. Если при выполнении этого исследования тромбы не обнаружены, можно проводить кардиоверсию без длительной антикоагулянтной подготовки, хотя необходимость последующего приема варфарина сохраняется [3, 8]. Такой алгоритм ведения больных показал эффективность, безопасность и экономическое преимущество по сравнению с предыдущим подходом [15, 16, 18]. Но, если тромбы обнаружены, необходимо проводить стандартную терапию варфарином в течение 3–4 нед. до кардиоверсии [3, 8]. Таким образом, пока не существует альтернативы длительной антикоагулянтной подготовке у больных с об-

наруженными внутрипредсердными тромбами перед кардиоверсией. Поэтому актуальной задачей является поиск более эффективной противотромботической терапии у пациентов этой группы с целью ускорения лизирования тромбов и возможности более быстрого проведения кардиоверсии.

Относительно недавно на нашем рынке появился препарат отечественного производства Тромбовазим, который зарегистрирован для лечения хронической венозной недостаточности. В исследованиях на лабораторных животных у этого препарата был обнаружен тромболитический эффект [2, 5], который в дальнейшем подтвердился в клинической практике при его испытании у больных острым инфарктом миокарда [1]. Представляется перспективным использование тромбовазима в комплексной терапии больных с ФП при обнаружении внутрисердечных тромбов. Большим преимуществом тромбовазима как тромболитика является пероральный способ его применения.

Цель работы: оценить эффективность применения тромбовазима в комплексной противотромботической терапии больных с ФП при обнаружении внутрипредсердных тромбов.

Материал и методы

В исследование было включено 14 больных: 11 мужчин и 3 женщины. Средний возраст $59,9 \pm 6,8$ лет. Постоянная форма ФП была у 7 пациентов, персистирующая ФП – у 4, пароксизмальная ФП – у 2, пароксизмальная форма трепетания предсердий – у 1. Основной диагноз: ИБС – 9, гипертоническая болезнь – 3, ревматизм – 1, идиопатическое нарушение ритма сердца – 1. У всех этих больных при ЧПУЗИ обнаружены тромбозы: в ушке левого предсердия – 12, в полости левого предсердия – 1, в ушке правого предсердия – 1. После обнаружения тромбоза всем больным был назначен тромбовазим в дозе 700 ЕД 3 раза в день в течение 7 дней. На 8-й день проводилось контрольное ЧПУЗИ. Сопутствующая противотромботическая терапия: 3 пациента уже некоторое вре-

мя получали варфарин с достижением $MNO > 2,0$; в остальных случаях варфарин был назначен одновременно с тромбовазимом; 6 пациентов получали аспирин в дозе 75–150 мг в день.

Статистическая обработка проведена с использованием общепринятых методов. Результаты представлены в виде «среднее $\pm$ стандартное отклонение».

Результаты

На контрольном ЧПУЗИ у 12 больных отмечено отсутствие тромбов. Одной больной с сохраняющимся тромбом терапия тромбовазимом была продолжена еще в течение 7 дней и при повторном контрольном ЧПУЗИ тромб не обнаружено. Уровень общего фибриногена на фоне приема тромбовазима не изменился: до и сразу после курса лечения он составил $3,9 \pm 1,3$ и $4,3 \pm 1,5$ г/л соответственно. Уровень растворимых фибринмономерных комплексов по ортофенатролиновому тесту также существенно не изменился: $7,7 \pm 6,1$ и $10,1 \pm 5,5$ ЕД. Скорость изгнания из ушка левого предсердия до и после лечения составила $34,5 \pm 25,7$ и $44,8 \pm 28,3$ см/с соответственно. Побочных эффектов по время терапии тромбовазимом не наблюдалось. У 6 больных после контрольного ЧПУЗИ было проведено восстановление синусового ритма, без осложнений.

Обсуждение

Применение тромбовазима в комплексной противотромботической терапии больных с ФП и наличием тромбов в полости предсердий – это новый эффективный способ подготовки этих больных к кардиоверсии и/или проведению катетерной хирургической операции. На этот способ лечения получен патент РФ № 2402327 от 27.10.2010 [7].

Несмотря на то, что, согласно клиническим рекомендациям, все больные получали терапию варфарином, представляется, что эффект тромбовазима по лизису тромбов у этих пациентов не имел зависимости от сопутствующей терапии. Большинству больных – 11 из 14 варфарин был впервые назначен параллельно с тромбовазимом. За неделю терапии не у всех этих больных удалось достичь целевого уровня МНО, поэтому вклад этой терапии не мог быть существенным. Еще 3 пациента уже некоторое время получали варфарин и к моменту назначения тромбовазима имели терапевтическое значение МНО, однако при этом у них сохранялся тромбоз УЛП.

Терапия тромбовазимом в течение 7 дней обеспечила лизирование внутрипредсердных тромбов в 86% случаев. Этот результат имеет большое клиническое значение. В нашу клинику поступают больные для оперативного лечения ФП не только из близлежащих регионов, но и из отдаленных регионов России (Сахалин, Камчатка и др.). При поступлении всем этим больным проводится ЧПУЗИ. В случае обнаружения внутрипредсердных тромбов им назначается терапия варфарином и больные выписываются, т.к. оставлять их на стационарном лечении в течение месяца невозможно. Таким образом, теряются большие государственные средства на транспортные рас-

ходы больных, госпитализацию, удлиняется время нетрудоспособности, появляется необходимость организации повторной госпитализации. В настоящее время мы имеем возможность лизировать тромбы у абсолютного большинства этих больных во время госпитализации и затем проводить соответствующую хирургическую операцию.

Мы не обнаружили влияния тромбовазима на показатели коагулограммы. В частности, не было реакции уровня фибриногена на терапию тромбовазимом. Это согласуется с уже опубликованными данными, полученными и в лаборатории, и в клинике, что тромбовазим является фибринспецифичным тромболитиком, разрушает только фибрин и не влияет на фибриноген [2, 5]. Мы не обнаружили статистически значимой динамики уровня ортофенатролинового теста, хотя был верифицирован внутрисердечный тромбоз, который затем был лизирован. Но при этом необходимо отметить, что этот уровень был умеренно повышен и до, и после терапии тромбовазимом, что свидетельствует о состоянии гиперкоагуляции.

После терапии тромбовазимом повысилась скорость кровотока в УЛП и достигла нормальных значений. Нет оснований предполагать, что это результат непосредственного воздействия тромбовазима на миокард УЛП. Вероятно, это результат освобождения полости УЛП от тромботических масс.

Выводы

Проведенное исследование показало, что у больных с фибрилляцией предсердий и наличием тромбов полости предсердий назначение тромбовазима в дозе 700 ЕД 3 раза в день внутрь за 7 дней терапии в 86% случаев обеспечивает лизирование тромбов без развития побочных эффектов.

Литература

1. Вышков Е.В., Верещагин Е.И., Гришин О.В. и др. Клиническое исследование нового отечественного тромболитика тромбовазима при остром инфаркте миокарда // Клиническая фармакология и терапия. – 2007. – № 16 – С. 43–45.
2. Вышков Е.В., Плотников М.Б., Чернышова Г.А. и др. Тромболитическая активность тромбовазима в эксперименте // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2006. – № 2. – С. 56–59.
3. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. В кн. Национальные клинические рекомендации ВНОК. – М. : Силица-Полиграф. – 2008. – 512 с.
4. Затеишиков Д.А., Зотова И.В., Данковцева Е.Н. и др. Клинические и генетические аспекты мерцательной аритмии: современное состояние проблемы // Кремлевская медицина. – 2010. – № 2. – С. 6–10.
5. Плотников М.Б., Дыгай А.М., Алиев О.И. и др. Антитромботический и тромболитический эффекты нового отечественного протеолитического препарата тромбовазима // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2009. – Т. 147, № 4. – С. 418–421.
6. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Киктев В.Г. и др. Инсульт и другие тромбоэмболические осложнений при мерцании предсердий. Часть VII. Профилактика тромбоэмболий, связанных с кардиоверсией // Кардиология. – 2005. – № 7. – С. 78–82.
7. Способ лечения больных с фибрилляцией или трепетанием предсердий и наличием тромбов в полости предсердий

- перед восстановлением синусового ритма : пат. № 2402327 Рос. Федерации от 27.10.2010.
8. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation—executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation) Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society // *Eur. Heart J.* – Vol. 27, Issue 16. – P. 1979–2030.
 9. Arnold A.Z., Mick M.J., Mazurek R.P. et al. Role of prophylactic anticoagulation for direct cardioversion in patients with atrial fibrillation or atrial flutter // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1992. – Vol. 19. – P. 851–855.
 10. Bjerckelund C.J., Orning O.M. The efficacy of anticoagulant therapy in preventing embolism related to D.C. electrical conversion of atrial fibrillation // *Am. J. Cardiol.* – 1969. – Vol. 23. – P. 208–216.
 11. Collins L.J., Silverman D.I., Douglas P.S. et al. Cardioversion of nonrheumatic atrial fibrillation. Reduced thromboembolic complications with 4 weeks of precardioversion anticoagulation are related to atrial thrombus resolution // *Circulation.* – 1995. – Vol. 92. – P. 160–163.
 12. Corrado G., Tadeo G., Beretta S. et al. Atrial thrombi resolution after prolonged anticoagulation in patients with atrial fibrillation. A transesophageal echocardiographic study // *CHEST.* – 1999. – Vol. 115, No. 1. – P. 140–143.
 13. Gentile F., Elhendy A., Khandheria B.K. et al. Safety of electrical cardioversion in patients with atrial fibrillation // *Mayo Clin. Rprc.* – 2002. – Vol. 77(9). – P. 895–896.
 14. Jaber W.A., Prior D.L., Thamilarasan M. et al. Efficacy of anticoagulation in resolving left atrial and left atrial appendage thrombi: A transesophageal echocardiographic study // *Am. Heart J.* – 2000. – Vol. 140, Issue 1. – P. 150–156.
 15. Klein A.L., Grimm R.A., Black I.W. et al. Cardioversion Guided by Transesophageal Echocardiography: The ACUTE Pilot Study: A Randomized, Controlled Trial // *Ann. Intern. Med.* – 1997. – Vol. 126. – P. 200–209.
 16. Manning W.J., Silverman D.I., Keighley C.S. et al. Transesophageal echocardiographically facilitated early cardioversion from atrial fibrillation using short-term anticoagulation: final results of a prospective 4,5-year study // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1995. – Vol. 25. – P. 1354–1361.
 17. Navab A., La Due J.S. Postconversion systemic arterial embolism // *Am. J. Cardiol.* – 1965. – Vol. 16. – P. 452–453.
 18. Seto T.B., Taira D.A., Tsevat J. et al. Cost-Effectiveness of Transesophageal Echocardiographic-Guided Cardioversion: A Decision Analytic Model for Patients Admitted to the Hospital With Atrial Fibrillation // *Journal of the American College of Cardiology.* – 1997. – Vol. 29, Issue 1. – P. 122–130.
 19. Weinberg D.M., Mancini G.B.J. Anticoagulation for cardioversion of atrial fibrillation // *Am. J. Cardiol.* – 1989. – Vol. 63. – P. 745–746.

Поступила 24.02.2011