

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

УТВЕРЖДАЮ

Первый заместитель министра здравоохранения



В.В. Колбанов

13 декабря 2004 г.

Регистрационный № 156–1203

**МЕТОД УЛЬТРАЗВУКОВОГО ТРОМБОЛИЗИСА**

Инструкция по применению

**Учреждение-разработчик:** Белорусская медицинская академия  
последипломного образования

**Авторы:** А.Г. Мрочек, И.Э. Адзериho, Ю.П. Тараканов, А.С. Посто-  
тоялко, В.И. Стельмашок, В.В. Дмитриев

## **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДА**

Выполнение ультразвукового тромболизиса артерий нижних конечностей возможно в специализированных лечебных учреждениях, имеющих отделение или кабинет ангиографии и рентгенохирургии, оснащенные аппаратом для проведения акустоиндуцированного тромболизиса.

В настоящее время в Республике Беларусь отсутствуют диагностические возможности — нет аппаратов для проведения внутрисосудистого ультразвукового исследования, что не позволяет дифференцированно устанавливать причину развития окклюзии или субтотального стеноза периферических артерий. В связи с этим мы исходим из того, что причиной развития окклюзии является тромбоз (острый или подострый), развивающийся на нестабильной атеросклеротической бляшке.

Одним из важнейших факторов, влияющих на эффективность метода, является правильный отбор больных на выполнение процедуры. Ангиографическими критериями при отборе пациентов на проведение данной процедуры являются следующие:

1. Сегментарные стенозы или окклюзии общих и наружных подвздошных артерий протяженностью не более 10 см при минимальных патологических изменениях со стороны периферических сосудов.

2. Сегментарные стенозы или окклюзии поверхностной бедренной артерии протяженностью не более 10 см при минимальных патологических изменениях со стороны периферических сосудов.

3. Сегментарные стенозы или окклюзии глубокой артерии бедра протяженностью не более 5 см при минимальных патологических изменениях со стороны периферических сосудов.

4. Сегментарные стенозы или окклюзии подколенной артерии и артерии голени протяженностью не более 5 см при минимальных патологических изменениях со стороны периферических сосудов.

5. Сегментарные стенозы или окклюзии аутовенозных шунтов.

## **МЕТОДИКА ПРОВЕДЕНИЯ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ТРОМБОЛИЗИСА**

Ультразвуковой тромболизис мы рекомендуем проводить в следующем порядке. Перед началом процедуры катетеризируют пери-

ферическую вену с целью проведения инфузионной терапии и введения необходимых фармакологических препаратов (выполнение антикоагулянтной терапии путем внутривенного болюсного введения гепарина в дозе 60–80 ЕД на килограмм веса пациента).

Затем выполняют антеградную катетеризацию в проксимальном сегменте бедренной артерии на стороне поражения (доступ при локализации поражений в поверхностной бедренной артерии, глубокой артерии бедра, подколенной артерии либо в артериях голени). К зоне поражения следует подвести прямой ангиографический катетер и, осуществив инъекцию небольшого количества рентгеноконтрастного вещества, уточнить характер инвазии. Затем через катетер, установленный проксимальнее зоны стеноза или окклюзии, в течение 10 мин вводят стрептокиназу в дозе 250 тыс. ЕД на фоне общей гепаринизации в дозе 60 ЕД/кг веса пациента. После введения в зону поражения тромболитического препарата стандартный проводник извлекают, а в катетер вставляют коронарный проводник (0,014), кончик которого устанавливают дистальнее зоны окклюзии или стеноза. По проводнику к зоне стеноза или окклюзии осуществляют доставку волновода, с помощью которого проводят ультразвуковую реканализацию. При этом допустимая интенсивность внутрисосудистого ультразвукового воздействия должна находиться в пределах от 20 до 30 Вт/см<sup>2</sup>, а однократная продолжительность ультразвукового воздействия должна быть не более 3 мин. Результат процедуры оценивают в процессе ее выполнения по данным контрольных ангиографий, появлению или улучшению пульса на дистальных участках артерии, исчезновению или снижению градиента давления в зоне стеноза.

После достижения желаемого результата волновод извлекают из просвета сосуда, а по проводнику осуществляют доставку к зоне проведения процедуры дилатационного баллонного катетера и/или стента. Имплантируют стент по обычной технологии (прямая имплантация или имплантация с выполнением преддилатации). По окончании имплантации баллон, на котором был посажен стент, извлекают. Выполняют контрольную ангиографию, обращая особое внимание на состояние дистального артериального русла.

После проведения процедуры на протяжении первых суток осуществляют введение поддерживающей дозы гепарина 250–500 ЕД/ч непосредственно в зону инвазии (по катетеру или интратрадиосеру инфузионно). Кроме того, учитывая риск ретромбоза и рестеноза, больному рекомендуется назначить антиагреганты (тиклид, клопидогрель) в сочетании с аспирином по стандартной схеме.

### **Схема фармакологической защиты и алгоритм мониторинга гемостаза при проведении ультразвукового тромболитика**

1. В случае планового проведения процедуры ультразвукового тромболитика за сутки (или перед началом в случае экстренного проведения) выполняют стандартную коагулограмму. Стандартная коагулограмма включает: активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ); протромбиновое время Квика с определением активности факторов протромбинового комплекса и расчетом INR (международное нормализованное отношение, МНО); тромбиновое время; содержание фибриногена в крови; определение уровня Д-димеров и по возможности продуктов деградации фибрина (ПДФ); подсчет тромбоцитов периферической крови. При определении хронометрических показателей лабораторная служба рассчитывает относительный коэффициент R для АПТВ и тромбинового времени, равный отношению временного показателя больного к величине соответствующего показателя нормальной контрольной плазмы. Оценивают агрегационные свойства тромбоцитов, используя в качестве индуктора раствор адреналина в конечной концентрации  $5,0 \cdot 10^{-6}$  моль/л и АДФ в конечной концентрации  $2,5 \cdot 10^{-6}$  и  $5,0 \cdot 10^{-6}$  моль/л. Дополнительно выполняется общий анализ мочи на предмет оценки скрытой гематурии.

2. В течение суток выполнения процедуры назначают внутрь клопидогрель с аспирином. Суточная доза аспирина — от 75 до 160 мг. При плановом проведении процедуры нагрузочная доза клопидогреля составляет 300 мг/сут (4 таблетки внутрь одномоментно) с последующим переходом на поддерживающую терапию (по 75 мг/сут). Дальнейший прием препарата осуществляют в дозе 75 мг на протяжении как минимум 4 недель. Вместо клопидогре-

ля можно использовать тиклопидин, который назначают за 3–4 дня до проведения процедуры в дозе 250 мг 2 раза в сутки. После окончания проведения процедуры, как и в случае с клопидогрелем, больные продолжают осуществлять прием препарата в течение как минимум 4 недель.

3. Эффективность назначения антиагрегантной терапии должна контролироваться по данным агрегатограммы. Снижение показателя степени агрегации тромбоцитов/времени агрегации тромбоцитов на 50% от исходного уровня свидетельствует об адекватной гипоагрегации на фоне антиагрегантной терапии.

4. После первого введения болюса нефракционированного гепарина контроль гемостаза осуществляют через 6 ч, регистрируя АПТВ, протромбиновое время, INR (МНО) и концентрацию фибриногена.

5. Величина R АПТВ, превышающая исходную в 1,5–2,5 раза, позволяет проводить введение антикоагулянта в выбранном режиме и в назначенной дозе. Повторный контроль осуществляют через 6 ч. Величина R для АПТВ, зарегистрированная дважды подряд с интервалом времени 6 ч, позволяет перейти в режим контроля, выполняемого 1 раз в сутки, при стабильном состоянии пациента на протяжении 5 последующих дней или до отмены препарата. Анализ мочи с целью выявления скрытой гематурии выполняется 1 раз в 3–5 дней.

6. Если величина R АПТВ превышает исходную более чем в 2,5 раза, необходимо временно прекратить введение или снизить скорость титрования гепарина в соответствии с номограммой.

7. При величине R АПТВ, превышающей исходную менее чем в 1,5 раза, скорость введения должна быть увеличена.

8. Кровотечения или кровоизлияния, доказанные лабораторно или клинически, являются показанием для выполнения стандартной коагулограммы и оценки агрегационной функции тромбоцитов по экстренным показаниям. Кровотечение неустановленной природы является противопоказанием для введения гепарина.

9. Геморрагические осложнения при величине  $R > 2,5$  могут быть обусловлены изменениями свертываемости крови в связи с проведением антикоагулянтной терапии и передозировкой гепарина.

Передозировка гепарина, доказанная лабораторно путем регистрации тромбинового времени исследуемой плазмы в присутствии протамина сульфата, является показанием для введения антидота гепарина с учетом клинической ситуации. Нейтрализация избытка гепарина осуществляется протамина сульфатом: 1 мг протамина сульфата способен нейтрализовать 100 ЕД гепарина. Расчет количества протамина сульфата осуществляют исходя из количества гепарина, введенного за последние 6 ч. Первоначально внутривенно болюсно вводится 50% от расчетной дозы протамина сульфата. Условия применения протамина сульфата: необходимое количество препарата разводится равным объемом изотонического раствора натрия хлорида и вводится со скоростью 1 мл/мин. Через 10–15 мин после введения протамина сульфата определяют АПТВ и принимают решение о повторном введении половинной дозы препарата. В случае необходимости введение протамина сульфата повторяют несколько раз.

10. Номограмма для введения нефракционированного гепарина с использованием R АПТВ представлена в таблице.

**Номограмма для введения нефракционированного гепарина с использованием R АПТВ**

<b>R АПТВ</b>	<b>Коррекция дозы</b>
Стартовый болюс	5 тыс. ЕД (4 тыс. ЕД*) + инфузия 1 тыс. ЕД/ч (800 ЕД/ч*)
АПТВ <1,2	повторно болюс + инфузия
АПТВ от 1,2 до 1,5	болюс 2,5 тыс. ЕД (2 тыс. ЕД*) + дополнительно увеличить инфузию на 2 ЕД/кг/ч
АПТВ от 1,5 до 2,3	без изменений
АПТВ от 2,4 до 3,0	уменьшить скорость инфузии на 2 ЕД/кг/ч
АПТВ >3,0	прекратить инфузию на 1 ч, затем продолжить, сократив инфузию на 4 ЕД/кг/ч

\*для пациентов с массой тела менее 80 кг

*Примечание:* рекомендации и номограмма утверждены Комитетом экспертов Всероссийского научного общества кардиологов.

11. Отменяют гепарин на следующие сутки после выполнения процедуры с переходом на введение низкомолекулярных гепаринов в течение 2–5 сут в дозах, соответствующих рекомендациям по ве-

дению больных с острыми артериальными тромбозами. Оценку гемостаза после выполнения процедуры выполняют через 12 ч после отмены низкомолекулярных гепаринов. Она включает: АПТВ; протромбиновое время Квика с определением активности факторов протромбинового комплекса и расчетом INR (МНО); тромбиновое время; содержание фибриногена в крови; определение уровня Д-димеров и ПДФ (по возможности); подсчет тромбоцитов периферической крови. При определении хронометрических показателей лабораторная служба рассчитывает относительный коэффициент R для АПТВ и тромбинового времени, равный отношению временного показателя больного к величине соответствующего показателя нормальной контрольной плазмы. Оценивают агрегационные свойства тромбоцитов, используя в качестве индуктора раствор адреналина в конечной концентрации  $5,0-10^{-6}$  моль/л и АДФ в конечной концентрации  $2,5-10^{-6}$  и  $5,0-10^{-6}$  моль/л. Дополнительно выполняется общий анализ мочи на предмет выявления скрытой гематурии. В зависимости от выявленных изменений принимают решение о целесообразности дополнительной коррекции плазменного гемостаза. Прием клопидогреля или тиклопидина осуществляют в течение не менее 2 мес., после чего принимают решение об отмене или продолжении приема препарата.

### **ПЕРЕЧЕНЬ ВОЗМОЖНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ИЛИ ОШИБОК ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ТРОМБОЛИЗИСА И ПУТИ ИХ УСТРАНЕНИЯ**

Наиболее вероятными осложнениями при выполнении ультразвукового тромболизиса являются следующие:

1. Диссекция интимы в области проведения реканализации.
2. Перфорация сосудистой стенки в области проведения реканализации.
3. Эмболия мелких дистальных сосудов фрагментами разрушенных тромбов/атеросклеротических бляшек
4. Феномен «но-рефлоу» — отсутствие кровотока в сосуде после проведения реканализации.
5. Повторный тромбоз в области проведения реканализации.

В случае развития диссекции интимы обязательно требуется установка стента в зоне проведения реканализации. Необходимо также повторное определение агрегации тромбоцитов и показателей коагулограммы с интервалом 12–24 ч. В случае недостаточного снижения агрегационной активности тромбоцитов, т.е. менее чем на 50% по сравнению с исходными данными (до назначения антиагрегантов), требуется увеличение дозы аспирина до 325 мг. В случае неэффективности данного мероприятия либо при первоначально возникшей гиперагрегации тромбоцитов по возможности должна быть налажена инфузия ингибиторов гликопротеинов IIb/IIIa тромбоцитов (абциксимаб 0,25 мг/кг веса внутривенно болюсно с последующей инфузией 0,125 мкг/кг/мин в течение 12–24 ч; либо тирофибан 0,4 мкг/кг/мин в течение первых 30 мин с последующей инфузией 0,1 мкг/кг/мин в течение 48–96 ч; либо эптифибатид 180 мкг/кг внутривенно болюсно с переходом на постоянную инфузию в дозе 2,0 мкг/кг/мин на протяжении 72–96 ч).

Перфорация сосудистой стенки, сопровождающаяся кровотечением, является неотложным состоянием и требует экстренной операции на сосудах. В целях профилактики дистальной эмболии в ходе проведения реканализации должны использоваться внутрисосудистые «ловушки эмболов». В случае развития дистальной эмболии по возможности должна быть налажена инфузия ингибиторов гликопротеинов IIb/IIIa тромбоцитов (схему введения см. выше) либо внутривенное болюсное введение растворимых форм аспирина.

В случае развития феномена «но-рефлоу» в области проведения реканализации требуется обязательно установить стент, по возможности дополнительно наладить инфузию ингибиторов гликопротеинов IIb/IIIa тромбоцитов по стандартной схеме либо ввести внутривенно болюсно растворимую форму аспирина. При неэффективности данных мероприятий показано экстренное хирургическое вмешательство.

Развитие тромбоза в области вмешательства, сопровождающееся прогрессированием ишемии конечности, является показанием к проведению экстренного хирургического вмешательства. Если тромбоз в области реканализации определяется только ангиогра-

фически, без каких-либо клинических проявлений, альтернативой хирургическому вмешательству может быть повторный ультразвуковой тромболитис, выполняемый при более агрессивном режиме антиагрегантной терапии (перед вмешательством — клопидогрель в дозе 600 мг). Повторный ультразвуковой тромболитис всегда должен сопровождаться постановкой стента, если он не был установлен при первом вмешательстве.

### **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ТРОМБОЛИЗИСА АРТЕРИЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ**

1. Стенозы или окклюзии подвздошной и бедренной артерий, имеющие протяженность более 10 см, и резко выраженные изменения периферического русла.
2. Стенозы или окклюзии бедренной артерии, сочетающиеся с наличием на одной и той же конечности окклюзии общей подвздошной артерии, и резко выраженные изменения периферического русла
3. Стенозы или окклюзии глубокой артерии бедра, подколенной артерии и артерии голени, имеющие протяженность более 5 см, и резко выраженные изменения периферического русла.
4. Стенозы и окклюзии артерий малого диаметра (меньше 2,5 мм).