

ТРОМБОЛИТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ И ЕЕ ПЕРСПЕКТИВЫ

Г. В. Андреенко

Лаборатория физиологии и биохимии свертывания крови Московского университета

Тромбозы и эмболии, по статистическим данным, приводимым многими авторами, являются одной из важных причин смертности населения земного шара (6, 8, 28). Недостаточное знание патогенеза этого тяжелого заболевания ограничивало возможности разработки эффективных методов их лечения и профилактики.

Введение в 1944—1945 гг. в клиническую практику антикоагулянтов — веществ, уменьшающих тенденцию крови к свертыванию, явилось весьма важным шагом в профилактике тромбозов (1, 7). Одним из первых в клинических условиях был применен гепарин — прямой антикоагулянт, нарушающий свертывание крови непосредственным взаимодействием с компонентами свертывания.

Почти одновременно было начато применение не прямых антикоагулянтов, действующих на процесс свертывания крови не прямо, а путем нарушения синтеза в печени тромбогенных факторов — протромбина, факторов VII, IX, X.

Из числа этих антикоагулянтов первым был применен дикумарин, а затем было синтезировано и введено в клинику большое число протромбопенических веществ, являющихся производными дикумарина и индандиона (пелентан, синкумар, варфарин, нофарин, фенилин и другие).

Длительный опыт применения антикоагулянтной терапии показал, что введение достаточных количеств антикоагулянта может лишь предупредить или ограничить образование тромба, но не растворить его. Большинство исследователей утверждает это положение в отношении не прямых антикоагулянтов дикумаринового и индандионового ряда (26). Менее ясно это в отношении прямого антикоагулянта — гепарина. Общеизвестно, что действие гепарина ограничивается нарушением свертывания крови и, следовательно, предупреждением и ограничением тромбообразования.

Однако имеются данные о том, что гепарин может повышать фибринолитическую активность крови и вызывать лизис образовавшихся тромбов (23).

Анализ литературных данных и наши экспериментальные данные (4, 37) показывают, что гепарин как таковой не является фибринолитическим агентом. Наблюдаемое в его присутствии повышение фибринолитической активности крови вызвано тем, что гепарин связывает антифибринолизин и тем самым освобождает фибринолитический фермент крови больного. В связи с этим введение гепарина в первые часы после образования тромба косвенно может оказать тромболитическое действие (4).

Изучение фибринолитической системы крови человека и животных показало, что протеолитический фермент фибринолизин, или плазмин, вызывающий расщепление фибрина и фибриногена, находится в крови в виде неактивного профермента профибринолизина, активация которого осуществляется автокаталитически, и при воздействии ферментов — урокиназы, стрептокиназы, трипсина — активаторов, образующихся в крови и тканях (1, 8).

В крови здорового организма имеются лишь незначительные количества активного фибринолизина, которые, однако, имеют, по мнению большинства исследователей, весьма существенное значение в предупреждении отложений фибрина на стенках сосуда (14). При определенных состояниях количество активного фермента может резко возрастать, следствием чего могут развиться тяжелые геморрагические явления.

Фибринолитическая система является частью рефлекторно-гуморальной противосвертывающей системы организма человека и животных; фермент фибринолизин является гуморальным агентом этой системы. При угрозе тромбоза активация фибринолиза является естественной реакцией здорового организма. При депрессии функции противосвертывающей системы концентрация активного фермента в крови резко снижается (3, 4).

Изучение фибринолитической системы привело исследователей эмпирически к созданию двух методов тромболитической терапии: 1) введением веществ, вызывающих активацию профибринолизина, имеющегося в крови больного; 2) введением активного фермента фибринолизина.

К числу веществ, вызывающих активацию фибринолиза *in vivo*, относятся никотиновая кислота, пирогены, стрептокиназа, урокиназа, трипсин и химотрипсин.

Никотиновая кислота вызывает быструю активацию профибринолизина в фибринолизин, а также расширение сосудов. Однако действие ее непродолжительно, при введении малых доз никотиновой кислоты уровень фибринолитической активности невысок, большие дозы могут вызвать острую сосудистую реакцию и коллапс. Та-

ким образом, применение никотиновой кислоты имеет весьма ограниченное терапевтическое значение (29, 37).

Пирогены представляют собой очищенные бактериальные эндотоксины, выделенные из культуры *S. abortus equi* и грамм-отрицательных бактерий. По химической природе относятся к группе липополисахаридов. При внутривенном введении всего 0,2 мг препарата пирогена (например, патентованного препарата «Пирексаль») после озноба и повышения температуры в среднем до 38,5° (37,5—39), сохраняющегося в течение 4—6 часов, происходит сильная активация фибринолиза. Фибринолитическая активность повышается через час после введения пирогена, достигает максимального значения через 2 часа и полностью исчезает через 3—4 часа. Повышение фибринолитической активности столь значительно, что сгусток крови через несколько часов полностью растворяется (37).

По мнению Штамма, повышение фибринолитической активности при введении пирогенов вызвано освобождением в ток крови из форменных элементов факторов, вызывающих активацию профибринолизина (37).

Препараты «Пирексаль» в немецких клиниках применяются более 10 лет и дают хорошие результаты при лечении артериальных и венозных тромбозов.

Менечини, Штамм и другие отмечают, что положительный эффект наблюдался в 88% заболеваний тромбозами и флеботромбозами. Однако применение пирогенов ограничено побочными реакциями, наблюдаемыми при введении больному этих веществ, главной из которых является значительное повышение температуры, что для тяжелобольных весьма опасно (29, 37). Кроме того, повышенная фибринолитическая активность сохраняется только в течение 3 часов — срок, недостаточный для растворения крупных тромбов. Повторные же введения пирогенов не вызывают достаточно эффективного повышения фибринолитической активности.

Кун и Даф (22) предложили введение более высоких доз (до 0,35 мг) пирогена здоровым людям, а взятая у них через 2 часа кровь, обладающая высокой фибринолитической активностью, вводится в количестве 150—200 мл больным инфарктом миокарда и вызывает значительное уменьшение ишемических явлений.

Значительно раньше для этих целей было предложено С. С. Юдиным и И. Н. Шаповым введение трунной или фибринолизной крови, полученной от людей, внезапно погибших от травмы (10, 11).

Наиболее широкое распространение в тромболитической терапии имеют препараты стрептокиназы, получаемой из культуральной жидкости β -гемолитического стрептококка (Zanckfeld — группа С). Эти препараты представляют смесь ферментов — стрептокиназы, стрептодорназы и гиалуронидазы.

В настоящее время выпускается несколько препаратов стрептокиназы — «Варидаза» (фирма Ледерле), «Дорнокиназа» (фирма Wel'com), «Дистрептаза» (Польша), «Стрептокиназа» (Мерк), «Кабакиназа» (Швеция). Активность фермента оценивается по способности вызывать лизис фибриновых сгустков и выражается в интернациональных единицах.

При внутривенном введении стрептокиназы наблюдается быстрое и очень значительное повышение фибринолитической активности крови и тромболизис. Однако уже через несколько дней после первой инфузии стрептокиназы в крови появляется антистрептокиназа. У лиц, перенесших стрептококковые инфекции, антистрептокиназные антитела присутствуют в крови в различных количествах и затрудняют дозировку препарата. Индивидуальные дневные дозы стрептокиназы варьируют от 50 000 до 500 000 ед. и даже более. В связи с тем, что передозировка стрептокиназы может вызвать полное расщепление фибриногена и геморрагию, а недостаточные дозы неэффективны, многие исследователи предлагают до лечения *in vitro* определять начальную адекватную дозу стрептокиназы путем определения количества препарата, вызывающего в течение 10 минут лизис сгустка цитратной плазмы больного. Полученная величина, умноженная на объем крови больного, вводится внутривенно. Однако не всегда данные, полученные *in vitro*, совпадают с тем, что наблюдается в организме, и поэтому некоторые исследователи отрицают целесообразность такого предварительного определения дозы стрептокиназы (37).

Тиллет и Джонсон (38) предложили применение стрептокиназы с целью тромболизиса еще в 1935 г., однако в течение многих лет применение стрептокиназы было очень ограниченным вследствие сильной пирогенной реакции, вызываемой недостаточно очищенными препаратами фермента. Поэтому в первые годы препараты стрептокиназы применялись в качестве наружного средства при гнойных ранах и незаживающих атеросклеротических язвах. Постепенно удалось достигнуть высокой степени очистки препарата и значительно снизить пирогенное действие. В настоящее время в ряде клинических учреждений США, Франции, Англии стрептокиназа с успехом применяется для лечения тромбозов и тромбозов заболеваний. Наилучшие результаты достигнуты Клифтоном, Мозером, Иккалом и другими (19, 24, 31). Однако до сих пор не удается устранить свойства, ограничивающие применение этого препарата — пирогенную реакцию, возможность анафилактических явлений при повторном введении препарата и повышенную свертываемость в начале инфузии.

В последние годы разрабатывается возможность применения естественного активатора фибринолиза — урокиназы — фермента, выделенного из мочи человека. Открытая в 1952 г. Вильямсом и Аструпом урокиназа в 1957 г. была выделена и

изучена Плоггом и Кьельдгаардом (15, 33, 39). Селандер и Гест, Створис и сотрудники описали несколько методов получения очищенных препаратов урокиназы (17, 35). Введение растворов урокиназы в ток крови животных и человека вызывает повышение фибринолитической активности крови и лизис внутрисосудистых сгустков фибрина. В настоящее время урокиназа в ограниченном количестве выпускается одной из шведских фирм и широкого применения в качестве тромболитического средства не нашла.

К числу средств, применяемых для повышения фибринолитической активности крови с целью тромболизиса, относятся также трипсин и химотрипсин. Иннерфельд, Менечини, применяя трипсин и химотрипсин при тромбоэмболиях, наблюдали клиническое улучшение, однако, вследствие необходимости строгого дозирования и отсутствия эффекта при малых дозах или геморрагии при высоких дозах внутривенных инъекций, эти протеолитические ферменты в клинике в настоящее время почти не применяются (25, 29).

Второй метод тромболитической терапии путем введения в кровеносное русло активного фермента фибринолизина начал применяться несколько позже, после 1956—1957 гг. Препараты фибринолизина, выпускаемые американскими, шведскими и другими фирмами, представляют собой очищенный, выделенный из донорской крови профибринолизин, активированный стрептокиназой. Пирогенность препарата зависит от количества и качества добавленной стрептокиназы. В настоящее время известно несколько препаратов, в частности: «актаза», тромболизин, фибринолизин фирмы «Лиовак». Вводится фибринолизин внутривенно, капельно, через продолжительные промежутки времени. Наилучший эффект получен при лечении венозных тромбозов и тромбфлебитов. При введении препаратов у 60—80% больных наблюдалось уменьшение или полное исчезновение клинических симптомов заболевания и объективные доказательства лизиса тромбов. Об успешном применении фибринолизина при тромбозах периферических сосудов сообщают Клифтон, Чакраварти, Амбрус с сотрудниками, Мозер, Карол и другие (19, 20, 16, 18, 21, 30).

Все исследователи отмечают эффективное применение препарата только при свежих случаях тромбоза, не позже чем через 3—5 дней после образования тромба.

Менее отчетливые результаты получены при применении фибринолизиновой терапии при тромбозах коронарных и церебральных сосудов. Трудности диагностики, крайне тяжелое состояние больных, различие в активности применяемых препаратов фибринолизина приводят к тому, что данные, сообщаемые различными исследователями, очень не однородны. Одни исследователи оценивают весьма положительными результаты лечения, наблюдая довольно быструю реканализацию, восстановление кровотока и выздоровление, другие не получают никакого положительного эффекта от введения фибринолизина.

Несмотря на достаточно большой срок, прошедший после начала применения тромболитической терапии, до сих пор она еще не получила широкого распространения и полного признания.

Одной из главных причин этого является сложность изготовления и высокая стоимость препаратов фибринолизина и стрептокиназы. Второй весьма важной причиной является эмпирический подход к данной проблеме и недостаточность ее теоретического обоснования. В результате некоторые явления, наблюдаемые в ходе лечения, остаются непонятными. Например, никто не может дать удовлетворительное объяснение повышению свертываемости крови, наблюдаемому в начале введения в кровяное русло фибринолизина, стрептокиназы и урокиназы. Коллер считает, что повышение свертываемости вызвано появлением в кровотоке тромбина, освобождающегося в результате лизиса фибрина (26). Мак Николь и другие предполагают, что урокиназа обладает тромбопластической активностью (32). Эти объяснения в корне противоречат экспериментальным данным о влиянии тромбина и тромбопластина на свертывание крови, полученным в лаборатории физиологии и биохимии свертывания крови Московского государственного университета. Оба агента, введенные в кровяное русло, вызывают не повышение свертывания, а полную несвертываемость крови (3).

Третьей причиной, препятствующей более широкому применению тромболитической терапии, является длительная дискуссия между крупными исследователями по вопросу о том, какие препараты целесообразнее готовить и применять с целью тромболизиса — препарат активного фермента фибринолизина (плазмينا) или препараты активаторов фибринолиза — стрептокиназы и урокиназы.

Американские исследователи Шерри, Алкерсиг, Флетчер и другие (36) утверждают, что лизис тромба осуществляется только под влиянием фибринолизина, образующегося при активации введенным извне активатором из профибринолизина, включенного в структуру сгустка. Введение активного фермента фибринолизина с точки зрения этих исследователей не вызывает тромболизиса вследствие быстрой его инактивации антифибринолизином, который в большом избытке присутствует в крови (34).

Некоторые исследователи — Амбрус, Бэк и другие (12, 13) считают, что комплекс, образуемый при взаимодействии фибринолизина с антифибринолизином, защищает от действия протеолитического фермента все другие белки плазмы. В то же время фибрин избирательно адсорбирует фибринолизин из комплекса.

Обе группы исследователей приводят экспериментальные доказательства в пользу своей концепции, однако этот спор тормозит внедрение тромболитической терапии в клиническую практику.

Крупные специалисты в данной области Коллер и Аструп считают, что проблема тромболитической терапии является весьма сложной и далека от своего разрешения (15, 26).

По-иному разрешается эта проблема в нашей стране на основе теории Б. А. Кудряшова (Москва) о существовании в организме рефлекторно-гуморальной противосвертывающей системы, обеспечивающей сохранение крови в сосудистом русле в жидком состоянии. Гуморальные агенты противосвертывающей системы — фибринолизин, гепарин и гепариноподобные вещества, выделяемые в кровеносное русло в ответ на раздражение хеморецепторов сосудистой стенки тромбином, предупреждают образование внутрисосудистых сгустков или вызывают их лизис (3). Внутрисосудистое свертывание может произойти только при нарушении функции противосвертывающей системы и отсутствии или недостатке в крови гуморальных агентов фибринолизина и гепарина. Исходя из этих положений, мы предложили метод лечения тромбозомболических заболеваний путем имитации естественной защитной реакции организма на появление избытка тромбина введением в кровоток агентов противосвертывающей системы — фибринолизина и гепарина (5, 9).

Одновременное введение этих веществ повышало антикоагулирующие свойства крови и вызывало появление тромболитической активности. Введение отдельно этих агентов не оказывало необходимого для тромболизиса суммарного действия. Более того, при введении в эксперименте одного фибринолизина в кровеносное русло здоровых животных мы наблюдали заметное повышение свертываемости крови и даже образование мелких сгустков фибрина в сосудах легких. Исследованиями Б. А. Кудряшова и Т. М. Калишевской (5) показано, что это повышение свертываемости вызвано рефлекторной реакцией в ответ на введение очищенного фермента фибринолизина и может быть снято только совместным, одновременным введением фибринолизина с гепарином.

Применение этого нового метода лечения тромбозомболических заболеваний дало весьма эффективные результаты. Введение фибринолизина с гепарином 163 больным с тромбозами различных сосудов дало положительный эффект в 88%, то есть у 135 больных наблюдалось растворение тромбов и восстановление нормальной циркуляции крови. Наиболее эффективно применение комплексной терапии фибринолизин с гепарином при артериальных тромбозах. Мы предложили метод изготовления препарата фибринолизина из отходов γ -глобулинового производства, что привело к значительному удешевлению препарата. Это устраняет одну из упомянутых выше трудностей на пути к более широкому применению фибринолитической терапии.

Высокая тромболитическая активность этого отечественного препарата, лишенного примеси стрептокиназы (замененной малыми дозами трипсина), разрешает спор об эффективности применения активного фермента или его активаторов. Очевидно, что с успехом могут применяться те и другие препараты.

Вопрос о повышении свертывания крови при введении препарата находит теоретическое объяснение в том, что в ответ на введение сильно действующего агента проявляется защитная реакция обратного действия.

В Советском Союзе в настоящее время проводится большая работа по расширению производства фибринолизина и внедрению в клиническую практику комплексного метода лечения.

Организовано производство фибринолизина на предприятиях, выпускающих γ -глобулин, в Горьком, Москве, Каунасе, Риге и других городах. Ряд клинических учреждений применяет комплексную терапию в случаях острых тромбозов и инфаркта миокарда.

Однако до сих пор препарат фибринолизина выпускается в недостаточных количествах, отсутствует в системе Главпатекуправления, и поэтому в случае срочной необходимости препарат достают с большими трудностями прямо из учреждений, изготавливающих его. В результате часто применяют препарат с запозданием, что снижает эффективность.

Дальнейшее расширение производства этого препарата даст возможность более широко применять комплексную терапию при острых случаях тромбоза и обострениях хронического тромбфлебита, при незаживающих атеросклеротических язвах, возможно, при облитерирующем эндартериите и ряде других заболеваний.

Для более широкого применения тромболитической терапии необходимо введение в клиническую практику и других веществ, обладающих тромболитическим действием. Ряд исследовательских учреждений Москвы и Ленинграда работает по методам выделения и клинического применения нескольких препаратов, в частности, урокиназы, стрептокиназы, комплекса трипсина с гепарином, липополисахаридов и аспергиллина.

Весьма важной, но еще мало изученной является проблема эффективности тромболитической терапии в более отдаленные сроки после образования тромбов. Как правило, наилучший эффект достигается при введении препарата не позже 72 часов после образования тромба. После этого срока начинается прорастание тромба соединительной тканью и уменьшение возможности действия фибринолизина. При 5—

7—9-дневных тромбах требуется более интенсивное лечение и введение препарата не одно- или двукратное, а в течение 5—6 дней. По данным Квана (25), перспективно в этом отношении введение веществ, способных вызвать некоторую денатурацию фибрина. К числу таких веществ относятся некоторые производные мочевины. Денатурированные сгустки более легко лизируют при действии фибринолизина.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Тромболитическая терапия препаратами активного фермента фибринолизина, вводимого в кровеносное русло совместно с гепарином, с последующим введением прямых и непрямых антикоагулянтов находит все большее число сторонников и, вероятно, в ближайшие годы поможет значительно снизить летальность от тромбоэмболических заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андрееenko Г. В. Успехи совр. биологии. 1960, 3.—2. Кудряшов Б. А., Андрееenko Г. В., Базазьян Г. Г., Калишевская Т. М., Пасторова В. Е., Сытина Н. П., Улитина П. Д. Клин. мед. 1961, 3.—3. Кудряшов Б. А., Андрееenko Г. В., Калишевская Т. М. Пробл. гемат. и перелив. крови. 1964, 4.—4. Кудряшов Б. А., Калишевская Т. М. Булл. эксп. биол. и мед. 1963, 9.—5. Кудряшов Б. А., Мясликов А. Л., Чазов Е. И., Андрееenko Г. В. Кардиология. 1964, 1.—6. Кушелевский Б. П. Очерки по антикоагулянтной терапии. Медгиз, М., 1958.—7. Плотнокова Н. Е. Успехи биологической химии. 1958, 3.—8. Смоленский В. С. Сб. Атеросклероз и инфаркт миокарда. Медгиз, М., 1959.—9. Чазов Е. И., Андрееenko Г. В. Кардиология, 1962, 4.—10. Юдин С. С. La transfusion du sang de cadavre. Presse méd. 1936, 68, 44.—11. Шамов В. H. Lancet. 1937, 2, 306.—12. Ambrus C. M., Back N., Ambrus J. Z. Pharmacologist. 1959, 1, 57.—13. Ambrus J. Z., Ambrus C. M., Back N., Sokal J. E., Jeorge Z., Ann N. J. Acad. Sci. 1957, 68, 1, 97.—14. Astrup T. Acta Physiol. Scand. 1942, 4, 45.—15. Astrup T. Transact. conf. of Princeton, 1960, 18—21, 217.—16. Carroll B. J. Angiology. 1959, 10, 308—310.—17. Celander D. R., Juest M. M. Am. J. Cardiol. 1960, 6, 2, 409—419.—18. Chakravarty A. J. Indian Med. Assoc. 1961, 36, 11, 523—525.—19. Clifton E. E., Ann N. J. Acad. Sci. 1957, 68, 1, 209; Angiology 1959, 10, 224; JAMA. 1961, 175, 302.—20. Coon W. W., Duff J. F. J. Lab. Clin. Med. 1958, 51, 381.—21. Deutsch E. Schweiz. Med. Wochenschr. 1960, 44, 1250.—22. Ikkala E. Ann. med. internal. fennial. 1962, 51, 4, 235—247.—23. Innerfield J., Angrist A., Schwartz A. JAMA. 1953, 152, 597.—24. Koller F. Amer. J. Cardiology. 1960, v. 6, 2, 351.—25. Kwaan H. C. Transact. conf. of Princeton. 1960, 18—21, 30.—26. Zaki K. Scient. Amer. 1962, 206, 3, 59—66.—27. Meneghini. Arch. E. Maragliano pathol. e. Clin. 1958, 14, 1, 69—74.—28. Moser K. Transact. conf. of Princeton. 1960, 18—21, 305; Circulation. 1960, 21, 337.—29. Mc Nicol G. P., Jale S. B., Douglas A. S. Brit. Med. J. 1963, 5335, 909.—30. Ploug J., Kjeldgaard N. O. Biochem. biophys. acta. 1957, 24, 282.—31. Sawyer W. D., Alkjaersig N., Fletcher A. P., Sherry S. Thromb. et haemor. diat. 1963, V. 149.—32. Sogur J. T., Inmann J. K., Mc Cali K. M. Amer. J. Cardiol. 1960, 6, 406.—33. Sherry Sol., Fletcher A. P., Alkjaersig N. Physiol. Rev. 1959, 39, 343.—34. Stamm H. Einführung in die Klinik der Fibrinolyse. 1962. Basel, New-York.—35. Tillet W. S., Johnson A. J., Mc Carty W. P. J. Clin. Invest. 1955, 34, 169.—36. Williams J. Brit. J. Exp. Pathol. 1951, 32, 530.

Поступила 20 июля 1964 г.

КОАГУЛЯЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ КРОВИ В КЛИНИКЕ КОРОНАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И АНТИКОАГУЛЯНТНАЯ ТЕРАПИЯ

(Сообщение второе)

Асс. С. И. Чижевская

Первая кафедра терапии (зав. — проф. Л. М. Рахлин) Казанского ГИДУВа им. В. И. Ленина

В предыдущем сообщении (1961) были подведены итоги наших наблюдений над изменением так называемых прокоагулянтных факторов крови у больных коронарной недостаточностью под влиянием антикоагулянтной терапии.