

(19) **KG** (11) **1227** (13) **C1** (46) **28.02.2010**

ГОСУДАРСТВЕННАЯ СЛУЖБА
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ
КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ

(51) *A61P 9/00* (2009.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

к патенту Кыргызской Республики под ответственность заявителя (владельца)

(21) 20080104.1

(22) 25.09.2008

(46) 28.02.2010, Бюл. №2

(76) Акрамов Э.Х., Болотбеков Б.А., Волкович О.В. (KG)

(56) А.П. Зильбер. Респираторная медицина. – Петрозаводск: Издательство Петрозаводского университета. 1996. – С. 434-439

(54) **Способ лечения тромбоэмболии легочной артерии**

(57) Изобретение относится к медицине, и может быть использовано в интенсивной терапии для лечения больных страдающих тромбоэмболией легочной артерии. Задачей изобретения является повышение эффективности лечения больных страдающих тромбоэмболией легочной артерии. Задача решается в способе лечения тромбоэмболии легочной артерии, заключающемся в применении гепарина, тромболитической терапии, анальгетиков, бронхолитиков и ингаляции кислорода, где дополнительно включают внутривенное введение перфторана в дозе 2 мл/кг один раз в сутки.

1 п. ф-лы, 1 пр.

(21) 20080104.1

(22) 25.09.2008

(46) 28.02.2010, Bull. №2

(76) Akramov E.H., Bolotbekov B.A., Volkovich O.V. (KG)

(56) A.P. Zilber. Respiratory medicine. - Petrozavodsk: Publishing house of Petrozavodsk University. 1996. - pages 434-439

(54) **Method of pulmonary thromboembolism treatment**

(57) The invention relates to medicine, and can be used in intensive care for treatment of patients, suffering from pulmonary thromboembolism. The task of the present invention is to increase the treatment effectiveness of patients, suffering from pulmonary embolism. The problem is solved by the method of pulmonary embolism treatment, which consists in application of heparin, thrombolytic therapy, analgesics, bronchodilators and oxygen inhalations, when the intravenous perfluorane injections in dose of 2 ml/kg once a day are additionally included. 1 claim, 1 example.

Изобретение относится к медицине, и может быть использовано в интенсивной терапии для лечения больных страдающих тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА).

Тромбоэмболия легочной артерии является чрезвычайно распространенным заболеванием с высокой летальностью. Она является одной из лидирующих причин смерти во всех возрастных группах, составляя до 50 % смертности в кардиологических отделениях и основной причиной смерти послеоперационных больных.

(19) **KG** (11) **1227** (13) **C1** (46) **30.01.2010**

Эмбол, перекрывающий легочный сосуд, вызывает три физиологических механизма расстройств:

– механическое перекрытие сосуда, перекрывающего кровоток в зоне, снабжаемой данным сосудом, и перепускание его в свободные зоны для уничтожения эмбола легочный эндотелий выбрасывает колоссальное количество цитокинов, действие которых распространяется не только на эмбол, но и на остальную сосудистую систему;

– из эмбола, при его ретракции выделяются такие же агрессивные продукты, как и из легочного эндотелия.

В малом круге кровообращения возникает артериоспазм и «сочувственный» и/или «прямой» коллапс сосудов большого круга. «Сочувственный» коллапс является рефлекторной компенсаторной реакцией организма на лёгочную гипертензию, то есть попыткой вазодилатацией в большом круге разгрузить малый. «Прямой» коллапс – следствие сниженного выброса левого желудочка из-за ограничения потока крови через легкие и снижения преднагрузки из-за «сочувственного» коллапса.

Еще одним важным звеном в патогенезе дыхательной недостаточности токсемии при ТЭЛА является бронхоспазм, возникающий и как непосредственная реакция на биологически активные вещества, и как рефлекс Эйлера-Лильештранда.

Хорошо известно, что первостепенное значение в непосредственной экстренной адаптации организма к гипоксии имеет активация систем транспорта кислорода, включая систему дыхания, кровообращения и крови.

Система внешнего дыхания реагирует увеличением альвеолярной вентиляции за счет углубления и учащения дыхания, а также мобилизации резервных альвеол. Реакции сердечно-сосудистой системы направлены на увеличение сердечного выброса, возрастание объёма циркулирующей крови за счет выброса из депо и перераспределения кровотока, но в данной клинической ситуации реакции систем внешнего дыхания и сердечно-сосудистой явно недостаточны для улучшения транспорта кислорода. Важное значение для адаптации к гипоксии имеют свойства гемоглобина, позволяющие отдавать тканям дополнительное количество кислорода при уменьшении содержания его растворенной фракции в плазме. К быстрым реакциям со стороны системы крови относится увеличение кислородной емкости крови за счет выброса эритроцитов из костного мозга. При ТЭЛА именно это звено адаптогенных реакций имеет чрезвычайно высокое значение, но до последнего времени в распоряжении врача отсутствовала эффективная методика, направленная на повышение кислородно-транспортной функции крови.

Наиболее близким по сущности и достигаемому эффекту является способ лечения ТЭЛА (Зильбер А.П. Респираторная медицина. – Петрозаводск: Издательство Петрозаводского университета. 1996. – С. 434-439), согласно которому меры интенсивной терапии условно разделяются на пять групп:

- 1) поддержание жизни (включая, если необходимо, сердечно-легочную реанимацию): добу-тамин, инфузия декстранов, искусственная вентиляция легких;
- 2) устранение или профилактика вторичных реакций на эмбол: гепарин, морфин, орципреналин, зуфиллин, атропин, преднизолон, курантил, трентал;
- 3) попытка ликвидации эмбола (медикаментозный тромболизис или оперативное удаление эмбола);
- 4) респираторная терапия (легочный комплекс респираторной физиотерапии, искусственная оксигенация и респираторная поддержка);
- 5) метаболическая и функциональная коррекция всех систем организма. Недостатком способа является неадекватное насыщение тканей кислородом из-за отсутствия лекарственного воздействия направленного на увеличение кислородной емкости крови.

Задачей изобретения является повышение эффективности лечения больных страдающих тромбоэмболией легочной артерии.

Задача решается в способе лечения тромбоэмболии легочной артерии, заключающемся в применении гепарина, тромболитической терапии, анальгетиков, бронхолитиков и ингаляции кислорода, где дополнительно включают внутривенное введение перфторана в дозе 2 мл/кг один раз в сутки.

Способ осуществляют следующим образом.

При лечении больных, страдающих ТЭЛА, путем сочетания традиционно применяемой терапии: нефракционированного гепарина (в дозе 5-10 тысяч ед. болюсно, затем внутривенно капельно или подкожно не менее 5-7 суток под контролем частично активизированного тромбопла-

стинового времени), анальгетиков (морфин: 10 мг внутривенно болюсно), бронхолитиков (струйное или капельное введение 10-15 мл 2.4 % раствора эуфиллина), ингаляцию кислорода, в тяжелых случаях – искусственную вентиляцию легких, тромболитическую терапию (тканевой активатор плазминогена по 100 мг внутривенно капельно в течение 2 часов, стрептокиназа: 1.5 млн ЕД в течение 2 часов или урокиназа 4400 МЕ/кг/ч на протяжении 12-24 часов), дополнительно назначают внутривенное введение перфторана в дозе 2 мл/кг один раз в сутки.

Традиционная терапия не позволяет в достаточной мере воздействовать на основной механизм развития гипоксемии и ликвидировать явления тканевой гипоксии, что явилось основанием включить в комплексную терапию ТЭЛА перфторан – полифункциональный препарат, обладающий уникальными кислорододонорными и реологическими свойствами, улучшающий центральную гемодинамику и микроциркуляцию, стабилизирующий клеточные мембраны, блокирующий кальциевые токи, обладающий сорбционным и диуретическим действиями, протекторным влиянием на миокард.

На сегодняшний день перфторан остается пока единственным в мире искусственным газотранспортным кровезаменителем, допущенным к клиническому использованию.

Перфторан представляет собой 10 % субмикронную эмульсию на основе перфторорганических соединений. Газотранспортная функция перфторана обеспечивается входящими в его состав перфторуглеродами и включает перенос кислорода, углекислого газа, оксида азота, аммония и других «летучих» соединений. Кислородная емкость перфторана в 20 раз больше суммарной кислородной емкости цельной крови, при том, что каждая частица эмульсии растворяет в себе в 20 раз больше кислорода, чем плазма. Перфторан, по сравнению с эритроцитами, обладает на порядок большими скоростями насыщения и освобождения кислорода, величиной диффузионной поверхности, большим количеством участвующих в газообмене частиц, 100-кратно меньшим размером частиц, благодаря чему они могут проникать в суженные, спазмированные, частично обтурированные сосуды и способствовать ускорению насыщения эритроцитов кислородом и отдаче углекислого газа в легких и обратным процессам в тканевых сосудах. Обратимое депонирование и перенос оксида азота могут играть существенную роль как в вазодилатации и увеличении числа функционирующих капилляров, так и в предотвращении избыточного образования нитроксильных радикалов.

Важной является не только газотранспортная функция перфторана, но и его способность улучшать собственные газотранспортные свойства эритроцитов за счет мембранопротекторного действия, увеличения кислородной емкости гемоглобина и облегчения его диссоциации.

Нарушение реологических свойств крови является важным фактором в патогенезе ТЭЛА и ее осложнений. Большое значение имеют микрореологические свойства крови, которые определяют состояние ее текучести на уровне микрососудов и во многом зависят от структурно-функциональных свойств эритроцитов, в том числе от их формы, деформируемости и состояния поверхностной мембраны. Гетерогенность популяции циркулирующих эритроцитов, существующая в норме, резко возрастает в условиях шока и гипоксии различного генеза. Увеличивается доля измененных эритроцитов (в норме дискоциты составляют 95-97.5 % общего пула эритроцитов, а у больных с шоком, по данным литературы, их количество уменьшается до 70-75 %). Измененные формы эритроцитов при этом представлены переходными формами клеток типа "тутовой ягоды", дискоцитами (с множественными выростами и куполообразные), непереходными формами – сфероцитами, в том числе с выростами, клетками в виде "спущенного мяча" и дегенеративно измененными клетками. У всех клеток с измененной формой способность к деформации при прохождении через узкие капилляры снижена настолько, что это ведет к нарушению микроциркуляции, определяемой взаимодействием ряда параметров: соотношением объема клетки и площади ее поверхности, вязкостью внутриклеточного содержимого и механическими свойствами мембраны клетки. Чем выше деформируемость эритроцитов, тем быстрее они проходят через поры.

Перфторан устраняет адгезию сегментированных сфероцитов к эндотелию, улучшают их проходимость через микропоры, увеличивают поверхностный заряд эритроцитов, уменьшают ригидность их мембран. Кроме того, соотношение диаметра частиц перфторуглеродов и сечения капилляров таково, что могут обеспечиваться ламинарность потока и низкое сопротивление сосудов.

Способ обеспечивает сочетанную нормализацию оксигенации, микроциркуляторных расстройств и метаболического обеспечения клеток и, как следствие, эффективное и быстрое купирование обструктивного шока.

Пример. Больная М., 69 лет, поступила в хирургическое отделение № 1 Чуйской областной объединенной больницы с жалобами на выраженные боли в правом подреберье, тошноту, рвоту,

сухость во рту. Поставлен диагноз: Желчнокаменная болезнь, острый флегмонозный калькулезный холецистит; КБС, стенокардия напряжения, ФКП; Атеросклероз аорты. Неполная блокада передней ветви левой ножки пучка Гисса. Гипертоническая болезнь высокого риска.

Проведено оперативное лечение в экстренном порядке: Лапоротомия, холецистэктомия, дренирование подпечёчного пространства справа.

Через сутки после операции состояние больной резко ухудшилось. Появились жалобы на чувство нехватки воздуха, беспокойство. Тахипноэ (34-34 в 1 мин.), тахикардия (120-126 уд. в 1 мин.), гипотония (70/40), снижение процентного содержания оксигемоглобина в артериальной крови, измеренное методом пульсоксиметрии (SpO_2) до 70-76 % на фоне ингаляции кислорода 10 л/мин. Выставлен диагноз: ТЭЛА. Назначено: гепарин в дозе 10 тысяч ед. болюсно, затем подкожно не менее 7 суток под контролем частично активизированного тромбопластинового времени), морфин: 5 мг внутривенно болюсно, 15 мл 2.4 % раствора эуфиллина, ингаляция кислорода, внутривенно нитроглицерин 20-25 мкг/мин, внутривенно рефортан 1000 мл, внутривенно добутамин в дозе 2.5 мкг/кг в мин.

Состояние больной продолжало оставаться тяжелым. На фоне продолжающейся терапии было произведено внутривенное введение 100 мл перфторана.

Эффект терапии перфтораном оценивался по клиническим (уменьшение одышки, тахикардии, цианоза) и электрокардиографическим признакам (регресс признаков ишемии миокарда и перегрузки правых отделов сердца).

По мере введения препарата больная отмечала уменьшение болей в грудной клетке. Клинически это сочеталось с порозовением кожных покровов, указывающим на увеличение периферического кровенаполнения.

Состояние больной значительно улучшилось, явления дыхательной недостаточности уменьшились (частота дыхания снизилась с 34 до 24 в 1 мин). Динамическое наблюдение в течение десяти дней выявило постепенное улучшение общего состояния, отсутствие признаков дыхательных расстройств. Рана зажила первичным натяжением. Больная была выписана в удовлетворительном состоянии, под наблюдение кардиолога и сосудистого хирурга.

Таким образом, включение перфторана в комплексную терапию ТЭЛА является эффективным и патогенетически обоснованным. Использование перфторана наряду с общепринятой терапией позволяет не допустить развития декомпенсированной сердечно-сосудистой и дыхательной недостаточности.

Целесообразность использования перфторана при тромбоэмболии легочной артерии базируется на его способностях увеличивать легочную перфузию, понижать давление в легочной артерии, тем самым улучшая функцию правого желудочка и повышая выживаемость больных.

Формула изобретения

Способ лечения тромбоэмболии легочной артерии, заключающийся в применении гепарина, тромболитиков, анальгетиков, бронхолитиков и ингаляции кислорода, отличающийся тем, что дополнительно включают внутривенное введение перфторана в дозе 2 мл/кг один раз в сутки.

Выпущено отделом подготовки материалов