

УДК 616.131-005.6/7-036.65-084

К ВОПРОСУ О ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКЕ РЕЦИДИВОВ ТРОМБОЭМБОЛИИ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ

О.Н. Красюкова¹, И.В. Наумова¹, Е.В. Киняйкина¹, Е.Д. Буякова²

¹ Владивостокский государственный медицинский университет (690950 г. Владивосток, пр-т Острякова, 2),

² Приморская краевая клиническая больница № 1 (690990 г. Владивосток, ул. Алеутская, 57)

Ключевые слова: тромбоэмболия легочной артерии, варфарин, сулодексид.

На материале 102 клинических наблюдений изучена эффективность сулодексида во вторичной профилактике рецидивов тромбоэмболии легочной артерии в сравнении со стандартной методикой назначения не прямых антикоагулянтов (варфарин). Применение сулодексида показало значительно большую эффективность в предотвращении рецидивов заболевания и сопровождалось меньшим количеством геморрагических осложнений. Делается вывод, что сулодексид может быть рекомендован к использованию в практическом здравоохранении для вторичной профилактики тромбоэмболии легочной артерии в качестве альтернативы варфарину.

Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) – осложнение, которое нередко становится причиной острой сердечной недостаточности и смерти больного. Летальность при этом осложнении колеблется в пределах 16–40%, а при массивной тромбоэмболии достигает 70% [3, 12]. Примерно у трети больных, перенесших ТЭЛА, в течение 10 лет развиваются ее рецидивы [10]. От 13 до 35,3% пациентов умирают от ТЭЛА в течение 3 лет после первого эпизода ТЭЛА. Но даже благополучный исход острого периода не означает исчезновения проблемы – эти пациенты формируют группу высокого риска хронической постэмболической легочной гипертензии [1, 11].

За последние годы в мире накоплен огромный опыт специфической профилактики ТЭЛА, разработаны рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений, в которых определены показания, сроки и методика антикоагулянтной профилактики.

Основными препаратами для вторичной профилактики ТЭЛА являются антагонисты витамина К, в частности варфарин. Применение этого препарата имеет ряд ограничений: отсроченное начало действия, узкое «терапевтическое окно», необходимость частого лабораторного контроля (риск избыточной коагуляции, связанной с высоким риском кровотечений, и субтерапевтической коагуляции, увеличивающей риск рецидивов ТЭЛА) [5]. По данным отечественной литературы [2], опыт применения варфарина и других не прямых антикоагулянтов в России нередко печальный, поскольку во многих регионах нет возможности не только контролировать международное нормализованное отношение (МНО), но и систематически наблюдать пациента, а лечащие врачи

не желают брать на себя несвойственные и малопонятные им функции, которые представляют собой дополнительную нагрузку (контроль МНО, подбор дозы препарата, лечение осложнений или устранение побочных эффектов). Аналогичная ситуация наблюдается и в Приморском крае.

В связи с вышеизложенным актуален поиск препарата для профилактики рецидивов ТЭЛА, который будет эффективен, безопасен, удобен в применении и не потребует лабораторного мониторинга.

Сулодексид является гликозаминогликаном высокой степени очистки, который на 80% состоит из высокоподвижной гепариноподобной фракции (гепаран-сульфат) и на 20% – из дерматан-сульфата. Благодаря низкой молекулярной массе обеих фракций, препарат хорошо абсорбируется в кишечнике, поэтому создана пероральная форма, удобная для использования в амбулаторных условиях [9, 15]. Специфические особенности химического состава сулодексида обуславливают его антикоагуляционную, антитромбиновую и антитромботическую активность [6]. Применение сулодексида не требует лабораторного мониторинга. Пероральная форма препарата показала значительную антикоагулянтную активность в экспериментах *in vitro* и *in vivo* и в ряде клинических исследований, в том числе посвященных профилактике рецидивов тромбоза глубоких вен [4, 7, 13, 14]. Однако при анализе литературы нам не встретились исследования, посвященные изучению эффективности сулодексида для вторичной профилактики рецидивов ТЭЛА.

Цель настоящей работы – определить эффективность сулодексида для вторичной профилактики рецидивов ТЭЛА в сравнении со стандартной методикой назначения не прямых антикоагулянтов (варфарин).

Материал и методы. В исследование были включены 102 больных (60 женщин и 42 мужчины) в возрасте от 26 до 75 лет (средний возраст составил 59,1 г.), наблюдавшихся в пульмонологическом центре ПККБ № 1 и лечебно-профилактических учреждениях Приморского края с диагнозом ТЭЛА. Срок наблюдения составил 3 года (2007–2009). При поступлении в пульмонологический центр диагноз ТЭЛА у больных верифицировался лабораторными (D-димер) и инструментальными методами (эхокардиография, спиральная компьютерная томография органов грудной клетки, ультразвуковое исследование вен нижних конечностей, проксимальная и дистальная флебография

вен нижних конечностей, ангиопульмонография с измерением систолического давления в легочной артерии прямым методом). В 78 случаях был установлен диагноз ТЭЛА мелких ветвей, у 22 больных выявлена субмассивная и у 2 – массивная ТЭЛА. Все пациенты получали стандартную терапию прямыми антикоагулянтами в лечебных дозах в зависимости от массы тела и согласно инструкции к препарату (нефракционированный гепарин, препараты низкомолекулярных гепаринов – эноксапарин натрия, надропарин кальция – под кожу живота), а также патогенетическую и симптоматическую терапию. В 4 случаях (1 – массивная и 3 – субмассивная ТЭЛА) проведена эффективная тромболитическая терапия стрептокиназой и альтеплазой. У всех больных имелись показания для длительной вторичной профилактики рецидивов ТЭЛА антикоагулянтными препаратами: 11 пациентам (10,8%) был установлен кава-фильтр, у 31 больного (30,4%) была подтверждена тромбофилия, в 60 случаях (58,9%) имелись тромбоз глубоких вен нижних конечностей и посттромботическая болезнь вен нижних конечностей разной этиологии.

Выделено две группы наблюдения. Пациентам 1-й группы (60 человек) в качестве препарата для длительной вторичной профилактики ТЭЛА назначался варфарин в дозе, необходимой для достижения и поддержания целевых значений МНО (от 2 до 3). Пациентам 2-й группы (42 человека) назначался сулодексид в дозе 500 ЛЕ 2 раза в сутки. Группы наблюдения были сравнимы по возрастному, половому составу и локализации тромбозов в ветвях легочной артерии.

Результаты исследования. Рецидивы при приеме варфарина регистрировались значительно чаще, чем при лечении сулодексидом. У представителей 1-й группы с рецидивами ТЭЛА значения МНО составляли от 1,2 до 1,9 (в среднем 1,6), то есть не достигали целевого уровня. Количество осложнений терапии в виде кровотечений было также больше у пациентов, принимающих варфарин (табл.). Геморрагические осложнения у этих больных были связаны с передозировкой препарата – значения МНО были в пределах 3,1–6,0 (в среднем 4,9), что указывало на выраженную гипокоагуляцию. В 2 случаях отмечены носовые и десневые, в 2 – геморроидальные и в 1 – желудочное кровотечение. Во 2-й группе геморрагические осложнения развились лишь у 1 пациента (кровохарканье на фоне обострения хронической обструктивной болезни легких). Летальных исходов в обеих группах не зарегистрировано. У 2 представителей 1-й группы (3,3%) возникла аллергическая реакция на прием варфарина (папулезно-эритематозная сыпь, экзантема), пациенты переведены на прием другого непрямого антикоагулянта (синкумар). У больных 2-й группы аллергических реакций не возникало.

Обсуждение полученных данных. В нашем исследовании на фоне длительной вторичной профилактики варфарином отмечалась большая частота рецидивов

Таблица
Частота осложнений при приеме варфарина и сулодексида для вторичной профилактики ТЭЛА

Осложнение	Кол-во наблюдений			
	1-я группа		2-я группа	
	абс.	%	абс.	%
Рецидив ТЭЛА	13	21,6	4	9,5
Геморрагический синдром	6	10,0	1	2,4

ТЭЛА. В то же время прием препарата сопровождался значительным количеством осложнений в виде кровотечений, что значительно превосходит данные, приведенные другими авторами [8]. Это вполне понятно и объяснимо, поскольку целевые значения МНО у больных не достигались.

Мы проанализировали амбулаторные карты наблюдаемых пациентов за 3 года и пришли к выводам о низком уровне знаний врачей первичного звена (терапевтов, врачей общей практики) по проблеме ТЭЛА, методике вторичной профилактики ее рецидивов, а именно – по коррекции дозы варфарина для достижения целевых значений МНО (2–3). Часто врачи не решались самостоятельно изменить дозу варфарина или оставляют дозу, подобранную в стационаре, то есть отсутствует гибкость в назначении данного препарата в зависимости от вариаций МНО. Поэтому зачастую дозировка оказывалась недостаточной или избыточной, что вело к рецидивам ТЭЛА или к геморрагическим осложнениям. Лабораторная диагностика в лечебно-профилактических учреждениях края также оказалась несовершенной – во многих лабораториях МНО не определяли, а в ряде лабораторий, определяющих МНО, имелись технические ошибки при проведении данного анализа, что вело к неадекватной гипокоагуляционной терапии и возникновению осложнений лечения и к рецидивам ТЭЛА.

При назначении сулодексида по сравнению с применением варфарина было получено уменьшение частоты рецидивов ТЭЛА в 2,3 раза. Этот препарат оказался безопаснее – геморрагические осложнения отмечались в 4,2 раза реже, чем при приеме варфарина, и были клинически малозначимы, а аллергические реакции не встречались.

Таким образом, использование сулодексида в качестве препарата для вторичной профилактики ТЭЛА показало значительно большую эффективность в предотвращении рецидивов заболевания и меньшую частоту геморрагических осложнений по сравнению с варфарином, что в совокупности с удобством приема, отсутствием необходимости регулярного лабораторного мониторинга гемостаза позволяет рекомендовать широкое внедрение данного метода профилактики ТЭЛА в практическое здравоохранение.

Литература

1. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболических

- осложнений // Ассоциация флебологов России. Всероссийское общество хирургов. М.: Медиа Сфера, 2010. 54 с.
2. Стойко Ю.М., Замятин М.Н. Современные возможности профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с высоким и очень высоким риском // Хирургия. Приложение к журналу Consilium medicum. 2007. № 2. С. 40–43.
 3. Яковлев В.Б., Яковлева М.В. Венозные тромбоэмболические осложнения: диагностика, лечение, профилактика // Рос. мед. вести. 2002. № 2. С. 4–18.
 4. Adiguzel C., Iqbal O., Hoppensteadt D. et al. Comparative anticoagulant and platelet modulatory effects of Enoxaparin and Sulodexide // *Clinical and Applied Thrombosis // Hemostasis*. 2009. Vol. 15. No. 5. P. 501–511.
 5. Ansell J., Hirsh J., Hylek E. et al. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines 8th Ed // *Chest*. 2008. Vol. 133, Suppl. 6 P. 160–198.
 6. Callas D.D., Hoppensteadt D.A., Jeske W. et al. Comparative pharmacologic profile of a glycosaminoglycan mixture, sulodexide, and a chemically modified heparin derivative, suleparoid // *Semin. Thromb. Hemost.* 1993. Vol. 19, suppl. 1. P. 49–57.
 7. Errichi B.M., Cesarone B.M., Belcaro G. Prevention of recurrent deep vein thrombosis with Sulodexide: the sanval registry // *Angiology*. 2004. Vol. 55. No. 3. P. 243–249.
 8. Garcia D.A., Regan S., Crowther M. et al. The risk of hemorrhage among patients with Warfarin-associated coagulopathy // *Journal of the American College of Cardiology*. 2006. Vol. 47. P. 804–808.
 9. Harenberg J. Review of pharmacodynamics, pharmacokinetics, and therapeutic properties of sulodexide // *Med. Res. Rev.* 1998. Vol. 18. P. 1–20.
 10. Heit J.A. Venous thromboembolism epidemiology: implications for prevention and management // *Semin. Thromb. Hemost.* 2002. Vol. 28, suppl. 2. P. 3–13.
 11. Hoepfer M.M., Mayer E., Simonneau G., Rubin L.J. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension // *Circulation*. 2006. Vol. 113. P. 2011–2020.
 12. Kroegel C., Reissig A. Principle mechanisms underlying venous thromboembolism: epidemiology, risk factors, pathophysiology and pathogenesis // *Respiration*. 2003. Vol. 70. No. 1. P. 7–30.
 13. Laserra C.J., Coronel G.P. et al. A study on the safety, efficacy and efficiency of Sulodexide compared with Acenocoumarol in secondary prophylaxis in patients with deep venous thrombosis // *Angiology*. 2006. Vol. 57, No. 1. P. 53–64.
 14. Lauver D.A., Lucchesi B.R. Sulodexide: a renewed interest in this glycosaminoglycan // *Cardiovasc. Drug Rev.* 2006. Vol. 24. P. 214–226.
 15. Ofosu F.A. Pharmacological actions of sulodexide // *Semin. Thromb. Hemost.* 1998. Vol. 24. P. 127–138.

Поступила в редакцию 14.01.2011.

ON SECONDARY PREVENTION OF PULMONARY EMBOLISM RECURRENCES

O.N. Krasnyukova¹, I.V. Naumova¹, E.V. Kinyaikina¹, E.D. Buyakova²

¹Vladivostok State Medical University (2 Ostryakova Av.

Vladivostok 690950 Russia), ²Primorsky Regional Clinical Hospital

No. 1 (57 Aleutskaya St. Vladivostok 690990 Russia)

Summary – Based upon 102 clinical observations, the authors have studied the capability of sulodexide to conduct secondary prevention of recurrences of pulmonary embolism, compared to the standard methods of prescribing indirect anticoagulants (warfarin). Introduction of sulodexide proved to have considerable efficiency to prevent recurrences of the disease, and was associated with a lesser quantity of haemorrhagic complications. The author draws a conclusion that sulodexide can be recommended to be used in medical practice to conduct secondary prevention of pulmonary embolism as an alternative of warfarin.

Key words: pulmonary embolism, warfarin, sulodexide.

Pacific Medical Journal, 2011, No. 2, p. 48–50.

УДК 612.015.1:[612.662+618.17-008.8

СЕКРЕТОРНО-СИНТЕТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ МОНОЦИТОВ КРОВИ И ПЕРИТОНЕАЛЬНЫХ МАКРОФАГОВ У ЖЕНЩИН ПРИ ОВУЛЯЦИИ И АНОВУЛЯЦИИ

И.А. Храмова

Владивостокский государственный медицинский университет (690950 г. Владивосток, пр-т Острякова, 2)

Ключевые слова: лизосомные ферменты, макрофаги, менструальный цикл.

Описаны результаты исследования стабильности лизосомных мембран и секреторно-синтетической активности моноцитов крови и перитонеальных макрофагов у 56 здоровых женщин детородного возраста с овуляторным и ановуляторным менструальным циклом. У женщин с овуляторным менструальным циклом показатель стабильности лизосомных мембран, секреции лизосомных ферментов моноцитов/макрофагов в день предполагаемой овуляции и в предовуляторный период оставались на одном уровне при незначительном снижении синтеза лизоцима во время овуляции. У женщин с ановуляторным циклом в период вероятной овуляции (13–15-й день) наблюдалась выраженная лабильность лизосомных мембран со значительным увеличением секреции и снижением синтеза лизоцима.

Проблема репродуктивного здоровья женщины чрезвычайно многопланова. Она имеет социальное и биологическое значение и определяется физическим развитием, уровнем заболеваемости, частотой абортов,

применением средств контрацепции [1, 2, 8]. Полноценность формирования и функционирования репродуктивной системы определяется взаимодействием нервной, эндокринной и иммунной систем организма [5, 6]. Социально значимым показателем нарушения ее деятельности служит бесплодие различного генеза [3]. Одной из основных причин, мешающих наступлению беременности, является отсутствие полноценных овуляторных менструальных циклов [1, 7]. Отсутствие овуляции может приводить к маточным кровотечениям и аменорее, патогенетически связано с наличием миомы матки, эндометриоза, гиперпластических процессов в эндометрии. К сожалению, гормональное лечение ановуляторных менструальных циклов не всегда приводит к положительным результатам.

Овуляция зрелого фолликула происходит при действии возрастающей концентрации лютеинизирующего гормона на фоне оптимальных соотношений