

Материал и методы:

Исследование проводилось в условиях палаты интенсивной терапии отдела хронической ИБС под руководством академика Чазова Е.И. Всего приняло участие 44 человека – мужчины в возрасте от 21 до 73 лет. В рамках 1 фазы участвовало 14 здоровых добровольца средний возраст $33,6 \pm 7,5$ л. Препарат вводился однократно в дозе 5 мг/кг в течение 3-х минут. Безопасность препарата оценивалась на основании лабораторных показателей крови и мочи. В рамках 2 фазы участвовало 30 больных, средний возраст $55,5 \pm 10,8$ л 2-3 степени тяжести, исходный уровень АД перед введением препарата составлял 160/90 мм рт.ст. и выше. Опираясь на результаты 1-й фазы, были выбраны 2 дозы препарата для в/в введения 3 и 5 мг/кг. С целью исключения субъективного подхода в применении испытуемых доз пациенты были рандомизированы в 2 группы по 15 человек.

Результаты:

По результатам 1-й фазы клинических испытаний препарата Оксаком® на здоровых добровольцах было показано, что однократное в/в введение препарата Оксаком® в дозе 5 мг/кг со скоростью 1 мг/кг/мин хорошо переносится пациентами. После введения препарата ни в одном случае не было зарегистрировано каких-либо серьезных побочных эффектов. В первую очередь – это неуправляемой гипотонии. Однако у всех во время введения препарата появлялись кратковременные неприятные ощущения: чувство жара, гиперемия лица (100%; умеренная головная боль (71%); заложенность носа (50%), синусовая тахикардия на фоне снижения АД (71%). Все эти ощущения полностью проходили через 3-5 мин после окончания введения препарата. По данным лабораторных исследований Оксаком® не обладал гепатотоксичностью, нефротоксичностью, влиянием на водно-солевой баланс, липидный обмен. Он не вызывал изменений со стороны формулы крови, свертывающей системы крови. В ходе 2-й фазы клинического испытания препарата было обнаружено, что предполагаемая доза в 5 мг/кг оказалась чрезмерной для больных артериальной гипертензией. Средний показатель АД у пациентов перед введением препарата составлял САД $180,5 \pm 18,7$ мм.рт.ст., ДАД $108 \pm 13,6$ мм.рт.ст. После введения 1,5 мг/кг и 3 мг/кг Оксакома® в 100% случаев мы получали гипотензивный эффект. Пик действия препарата наблюдался на 7-10 минуте после введения препарата. На пике действия препарата средние показатели АД составили для САД $132,5 \pm 17,93$ мм.рт.ст., ДАД $85 \pm 11,04$ мм.рт.ст. В течение часа после введения препарата отмечалось постепенное повышение АД, по типу «плато» с сохранением достоверного гипотензивного эффекта. У большинства пациентов длительность гипотензивного эффекта сохранялась в течение 8 часов и более. Достоверных отличий по степени снижения АД при введении 1,5 мг/кг и 3 мг/кг не было. Побочные реакции, с которыми мы столкнулись во время 1-фазы, были такие же и возникали с такой же частотой, и также быстро проходили. Ни в одном из случаев не было зафиксировано значимых отклонений в лабораторных показателях.

Заключение:

Препарат Оксаком® имеет очень высокий профиль безопасности; обладает мощным гипотензивным эффектом, который развивается на дозах значительно меньших от ранее использованных. Вводимые дозы препарата 1,5 и 3 мг/кг оказались одинаково безопасными и эффективными.

Оптимальным способом введения препарата можно считать введение со скоростью 1 мг/кг в мин. Результаты проведенных исследований позволяют рекомендовать Оксаком® для дальнейшего клинического испытания.

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ
ВАРФАРИНА И ДАБИГАТРАНА ЭТЕКСИЛАТА У ПАЦИЕНТОВ
С УСТАНОВЛЕННОЙ МАССИВНОЙ ТРОМБОЭМБОЛИЕЙ
ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ**

Залалдинова А. М., Николаева И. Е., Янбаева С. М.

Республиканский кардиологический центр, г. Уфа

Введение (цели/ задачи):

Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) – острая окклюзия ствола или основных ветвей легочной артерии тромбом с последующим прекращением кровоснабжения легочной паренхимы. Актуальность проблемы ТЭЛА состоит в ее широкой распространенности, трудной диагностике и высокой летальности. ТЭЛА является третьей причиной смерти пациентов от сердечно-сосудистой патологии, уступая место лишь инфаркту миокарда и острому мозговому инсульту. Ежегодно от ТЭЛА погибает 0,1% мирового населения. В России распространенность ТЭЛА составляет 100 на 100000 человек населения. При этом, 60 из 100 случаев заканчиваются смертью. По данным патологоанатомических исследований, ТЭЛА выявляется в 13-20% случаев. Ежегодно в России от ТЭЛА умирают более 180 000 человек. ТЭЛА является серьезной проблемой для врача как хирургического, так и терапевтического профиля не только ввиду своей высокой распространенности и летальности, но так же из-за сложностей диагностики и своевременного правильного лечения. Раннее назначение антикоагулянтной терапии позволяет снизить смертность от ТЭЛА с 30% до 2-8%. Кроме того, установлено, что правильно подобранная и эффективная терапия антикоагулянтами снижает риск объективно подтвержденных эпизодов рецидивов ТЭЛА с 47% до 2%. Основным этиологическим фактором развития ТЭЛА является венозный тромбоз. Венозный тромбоз любой локализации может осложниться развитием ТЭЛА, однако наиболее эмболоопасной локализацией является бассейн нижней поллой вены. С наличием тромба в этом бассейне связано 90% всех случаев ТЭЛА. В 50% случаев ТЭЛА осложняет тромбоз глубоких вен подколенно-бедренного или илюо-кавального сегментов. Флотирующие тромбы приводят к ТЭЛА значительно чаще, чем облитерирующие тромбы нижних конечностей. Цель. Сравнение эффективности и безопасности применения варфарина и дабигатрана этексилата у пациентов с установленной массивной тромбоэмболией легочной артерии.

Материал и методы:

В исследование были включены 30 пациентов, 18 мужчин (60%) и 12 женщин (40%), в возрасте от 42 до 87 лет (средний возраст $64,5 \pm 9,4$ лет). Все пациенты поступили в приемное отделение ГБУЗ РКЦ с различными жалобами, самой распространенной из которых была внезапно возникшая и усиливающаяся одышка (21 пациент), 12 пациентов жаловались на учащенное сердцебиение, у 6 были эпизоды синкопального состояния. У одного пациента в анамнезе было оперативное вмешательство – пластика правого коленного сустава за 10

дней до ухудшения самочувствия (3,3%). 6 пациентов (20%) имели в анамнезе тромбоз глубоких вен нижних конечностей. Варикозная болезнь нижних конечностей была у 15 пациентов (50%) из 30. Все пациенты были доставлены в приемное отделение с различными диагнозами: 18 пациентов с диагнозом нестабильная стенокардия, 12 пациентов диагнозом: впервые возникшие нарушения ритма. На ЭКГ у 18 пациентов (60%) было выявлено отклонение электрической оси сердца вправо. На эхокардиографии у всех пациентов была выявлена легочная гипертензия различной степени от 49 до 75 мм рт ст (среднее 62 мм рт ст). На доплеровском исследовании вен нижних конечностей у всех пациентов были обнаружены флотирующие тромбы вен нижних конечностей, у 9 пациентов был выявлен тромбоз с флотацией тромбов с обеих сторон, у 21 пациента обнаружено поражение вен одной конечности. У 24 пациентов выявлено поражение бедренных вен, у 6 пациентов тромбы лоцировались в подколенных венах. На мультиспиральной компьютерной ангиопульмонографии во всех случаях выявлена тромбоэмболия легочной артерии, в 7 случаях - массивная, в 3 случаях - тромбоэмболия мелких ветвей. Массивная тромбоэмболия сопровождалась тяжелым состоянием пациентов, гемодинамическими нарушениями (тахикардия, гипотония), высоким риском рецидива тромбоэмболии и неблагоприятного исхода. Пациентам с массивной тромбоэмболией установлен кава-фильтр. Всем пациентам назначена антикоагулянтная терапия. Все пациенты были разделены на две группы в зависимости от назначенных антикоагулянтов. 15 пациентам был назначен варфарин в стартовой дозировке 5 мг (1 группа) с последующим титрованием до достижения целевых значений МНО (2,0-3,0), 15 пациентам был назначен дабигатрана этексилат в дозировке 150 мг 2 раза в сутки (2 группа). Всем пациентам проводился контроль КТ-ангиопульмонографии и доплеровского исследования вен нижних конечностей на 10-й и 30-й день от начала лечения. Всем пациентам, принимающим варфарин, проводился ежедневный контроль МНО в течение периода подбора терапевтической дозы варфарина, после выписки из стационара контроль МНО осуществлялся 1 раз в 4 недели в лаборатории ГБУЗ РКЦ. Эффективность применения варфарина и дабигатрана этексилата во всех случаях оценивалась по результатам контрольных исследований (положительная динамика КТ-картины, лизирование тромботических масс или их уменьшение в венах нижних конечностей), частоте развития рецидивов тромбоэмболии в течение 3 месяцев антикоагулянтной терапии. Безопасность применения антикоагулянтов оценивалась по частоте развития небольших (гематурия, носовое кровотечение) и жизнеугрожающих (внутричерепное, желудочно-кишечное) кровотечений при применении обоих препаратов.

Результаты:

В первой группе пациентов были получены следующие результаты: 1) доплеровское исследование вен нижних конечностей на 10-й день антикоагулянтной терапии варфарином показало положительную динамику у всех пациентов, при этом полное лизирование тромбов обнаружено у 9 пациентов из 15 (60%), у остальных 6 (40%) отмечено уменьшение тромботических масс. На 30-й день антикоагулянтной терапии у 12 пациентов (80%) тромбов не обнаружено, у троих пациентов (20%) обнаружены реканализированные тромботические массы правой подколенной вены без признаков флотации.

2) КТ-ангиопульмонография на 10-й день антикоагулянтной терапии варфарином показала положительную динамику у 9 пациентов из 15 (60%), у остальных 6 (40%) объем поражения и распространенность тромбоэмболии оставалась прежней. Стоит отметить, что это были пациенты с массивной тромбоэмболией. На 30-й день антикоагулянтной терапии у всех пациентов (100%) отмечена положительная динамика, у 10 (66,7%) пациентов отмечено уменьшение распространенности поражения, у 5 пациентов (33,3%) не выявлено данных за ТЭЛА. 3) Гипокоагуляция была достигнута на 3 - 7 ($5 \pm 1,6$) день приема варфарина, при контроле через 10 дней и в последующем ежемесячно, поддерживалась стойкая гипокоагуляция с МНО 2,0 - 3,0 у всех 5 пациентов. 4) За все время применения варфарина малые кровотечения возникли у 6 пациентов (40%), у двоих развилось носовое кровотечение, у 4 - гематурия. Кровотечения были связаны с излишней гипокоагуляцией и купировались после коррекции дозы препарата. Ни в одном случае приема варфарина большие кровотечения не развились. Во второй группе пациентов были получены следующие результаты: 1) доплеровское исследование вен нижних конечностей на 10-й день антикоагулянтной терапии дабигатрана этексилатом показало положительную динамику у всех пациентов, при этом полное лизирование тромбов обнаружено у 12 пациентов из 15 (80%), у троих пациентов (20%) отмечено уменьшение тромботических масс. На 30-й день антикоагулянтной терапии у всех пациентов (100%) не обнаружено тромботических масс. 2) КТ-ангиопульмонография на 10-й день антикоагулянтной терапии дабигатрана этексилатом показала положительную динамику у 12 пациентов из 15 (80%), у троих пациентов (20%) объем поражения и распространенность тромбоэмболии оставалась прежней. На 30-й день антикоагулянтной терапии у всех пациентов (100%) отмечена положительная динамика, у 6 пациентов отмечено уменьшение распространенности поражения, у 9 пациентов (60%) не выявлено данных за ТЭЛА. 3) За время применения дабигатрана этексилата не было зарегистрировано случаев развития ни больших, ни малых кровотечений, что может быть связано с более молодым возрастом пациентов второй группы.

Заключение:

Таким образом, своевременное назначение антикоагулянтной терапии у пациентов с установленной массивной тромбоэмболией легочной артерии позволяет уменьшить распространенность поражения, снизить риск смертности и рецидивирования ТЭЛА. Применение дабигатрана этексилата отличается высокой эффективностью и безопасностью, не отличающейся от таковой при применении варфарина. В нашем исследовании применение дабигатрана этексилата отличалось большей эффективностью и более ранним наступлением эффекта, что вероятно связано с быстрым развитием гипокоагуляции. Применение дабигатрана поддерживает стабильную гипокоагуляцию, не требует постоянного контроля МНО, повышая тем самым комплаенс пациентов, что снижает риск развития тромбоэмболических осложнений. Таким образом, дабигатрана этексилат - высокоэффективный и безопасный препарат, вызывающий быструю и стабильную гипокоагуляцию, удобный в применении и не требующий постоянного мониторинга показателей коагуляции и титрования дозы, что делает его достойной альтернативой варфарину.