

# Опыт применения лекарственного препарата Тромбовазим для лечения эстроген-индуцированной хронической венозной недостаточности

Т.А. Эмедова, С.В. Мишенина, К.Ю. Макаров

Адрес для переписки: Татьяна Анновна Эмедова, fdpngma@mail.ru

*В патогенезе эстроген-индуцированной хронической венозной недостаточности большое значение имеют тромбообразование и ослабление лимфооттока. Авторы наблюдали пациенток с хронической венозной недостаточностью, принимающих гормональные препараты с целью заместительной терапии или контрацепции. Прием препарата Тромбовазим, который обладает тромболитической и лимфостимулирующей активностью, положительно влиял на объективный статус пациенток, повышал их толерантность к физическим нагрузкам. Можно рекомендовать использовать этот препарат в превентивной терапии нарушений гемостаза и реологии крови. Это позволит уменьшить риск сосудистых осложнений, повысит качество жизни женщин на фоне длительного приема гормональной заместительной терапии и гормональных контрацептивов.*

**Ключевые слова:** осложнения гормональной терапии, эстроген-индуцированная хроническая венозная недостаточность

## Актуальность

Проблема осложнений, возникающих на фоне применения содержащих эстроген препаратов с целью лечения и контрацепции, остается весьма актуальной в современной гинекологии [1, 2]. К наиболее распространенным осложнениям относятся возникновение и прогрессирование хронической венозной недостаточности.

В настоящее время для лечения хронической венозной недостаточности в качестве базисной терапии используются флеботонические препараты [3, 4]. Однако их эффективность ограничивается флеботонической и антиоксидантной фармакологической активностью. Между тем в патогенезе эстроген-индуцированной хронической венозной недостаточ-

ности большое значение имеют тромбообразование и ослабление лимфооттока.

На фармацевтическом рынке России представлен лекарственный препарат Тромбовазим, который обладает тромболитической и лимфостимулирующей активностью. Фармакологически активным агентом в этом препарате является иммобилизованный на полиэтиленоксиде фермент субтилизин. Накоплен достаточный опыт использования этого препарата при тромботических состояниях и сосудистых заболеваниях. Препарат отличают выраженная эффективность и хорошая переносимость [5, 6].

В статье представлены результаты применения Тромбовазима у женщин с хронической венозной недостаточностью, возникшей на фоне приема содержащих эстроген препаратов с целью заместительной гормональной терапии и оральной контрацепции.

## Цель

Проанализировать параметры эффективности и безопасности терапии препаратом Тромбовазим у женщин с хронической венозной недостаточностью на фоне применения заместительной гормональной терапии и оральной контрацепции.



## Задачи

Оценить влияние курсовой дозы Тромбовазима на выраженность симптомов хронической венозной недостаточности.

Оценить показатели гемостаза после проведения терапии Тромбовазимом.

Оценить характер и выраженность нежелательных явлений или реакций, если они наступят в результате приема Тромбовазима.

## Краткая характеристика лекарственного препарата Тромбовазим

Тромбовазим представляет собой высокоочищенный ферментный препарат, получаемый в результате иммобилизации на полиэтиленоксиде протеиназ семейства субтилизинов. Препарат включен в группу лекарственных средств, действующих на сердечно-сосудистую систему, и может быть отнесен одновременно к двум подгруппам:

а) средствам, ингибирующим и стимулирующим систему свертывания;

б) средствам, улучшающим кровоснабжение органов и тканей, в подразделе «средства, улучшающие кровоснабжение и метаболизм миокарда».

Тромбовазим увеличивает фибринолитическую активность крови, оказывая прямое фибринолитическое действие. Обладает антитромботическим эффектом. Не снижает уровень фибриногена, тромбоцитов и не влияет на время свертывания и длительность кровотечения. Уменьшает интенсивность реперфузионных повреждений, поскольку обладает противовоспалительным и цитопротективным эффектом. Препарат выводится из организма почками (80%) и печенью (20%), при приеме *per os* биодоступность составляет 20%. Не гидролизует нативные белки тканей, не оказывает токсического или местно-раздражающего действия, не вызывает аллергических реакций. Препарат обладает тромболитическим эффектом, обусловленным прямой деструкцией нитей

фибрина, образующих основной каркас тромбов. Протеолитическая активность избирательна для белков поврежденных, нежизнеспособных и некротически измененных тканей. Нативные белки живых тканей устойчивы к ферментативному лизису протеаз Тромбовазима. Отклонений в показателях свертывания крови при однократном и многократном пероральном приеме в терапевтических дозах не наблюдается. Препарат также эффективен в качестве профилактического средства при угрозе развития венозных или артериальных тромбозов. Обладает антиагрегантными и фибринолитическими свойствами, является ангиопротектором и корректором микроциркуляции, а также проявляет противовоспалительные и анальгезирующие свойства. Снижает интенсивность ишемических и реперфузионных осложнений. В рекомендуемых терапевтических дозах может использоваться в качестве высокоэффективного профилактического и лечебного средства при ишемических и реперфузионных повреждениях различных органов. Доказано, что препарат обладает цитопротективной активностью, в частности кардиопротективной. Имеются данные о противовоспалительной активности препарата, его позитивном влиянии на трофические изменения ишемизированных тканей [7].

## Материал и методы

В группу наблюдения было включено 73 женщины с хронической венозной недостаточностью, принимающих гормональные препараты с целью заместительной терапии или контрацепции. Средний возраст составил  $39,6 \pm 7,5$  года, масса тела –  $69,4 \pm 11$  кг, рост –  $167,7 \pm 6,14$  см (распределение данных нормальное, метод анализа параметрический, t-критерий Стьюдента).

Тромбовазим назначался в соответствии с инструкцией по медицинскому применению в суточной дозе 1600 ЕД (по одной капсуле два раза в день). Продолжительность

лечения – 12 дней. Курсовая доза – 19 200 ЕД.

Методы и порядок контроля исследуемых признаков

- ✓ оценка клинической симптоматики в нижних конечностях по шкале CEAP до начала исследования и на 12–14-е сутки;
- ✓ оценка толерантности к нагрузкам по балльной шкале при хронической венозной недостаточности до начала исследования и на 12–14-е сутки;
- ✓ оценка показателей гемостаза, отражающих процессы тромбообразования, до начала лечения и на 12–14-е сутки;
- ✓ данные о безопасности на момент окончания курса терапии.

Исследования гемостаза проводились с помощью современных стандартизированных коагулологических наборов на коагулометре Sysmex CA-50 (Япония), лазерном анализаторе микрочастиц «Ласка-БИО» (НПФ «Люмекс», Санкт-Петербург, Россия).

Для статистической обработки данных использовалась программа Statistica 6.0. Была произведена проверка количественных признаков на соответствие закону нормального распределения. Для этого использовался критерий Шапиро – Уилка как наиболее надежный [8]. Признаки, у которых распределение данных соответствовало нормальному, анализировались с помощью параметрического метода – t-критерия Стьюдента для зависимых групп. Признаки, где распределение не соответствовало нормальному, анализировались непараметрическими методами с использованием критериев Вилкоксона для зависимых групп. Значения признавались достоверными при  $p < 0,05$ .

В качестве параметров безопасности фиксировались следующие нежелательные явления: смерть, кровотечение, аллергия и другое (с конкретным описанием).

## Результаты

Была проведена оценка состояния пациентов по модифицированной шкале CEAP в динамике (табл. 1). После курса лечения выявлены ста-

гинекология

тистически значимые изменения таких признаков, как боль, отеки и субъективное ощущение распирания. Отмечалась положительная динамика показателей по модифицированной шкале CEAP.

Оценивалась толерантность к нагрузкам (усталость ног после интенсивных физических нагрузок и при повседневном образе жизни) по балльной шкале (табл. 2). В исследуемой группе пациенток толерантность к физическим нагрузкам повышалась, различия до и после лечения были статистически значимы.

Для признаков, у которых распределение данных соответствовало нормальному (активированное частичное тромбопластиновое время, тромбиновое время), использовался параметрический метод – t-критерий Стьюдента для зависимых групп. Для протромбинового времени, международного нормализованного отношения, фибриногена, растворимых фибрин-мономерных комплексов, D-димеров, фибринолиза, плазминогена, агрегации с коллагеном (распределение, отличное от нормального) приме-

нялся статистический критерий Вилкоксона для зависимых групп (табл. 3).

Статистически достоверной была нормализация показателей свертывающей системы крови (протромбинового времени, международного нормализованного отношения, агрегации с коллагеном), что подтверждает снижение влияния на один из основных факторов тромбообразования. Результаты статистического анализа показали отчетливую тенденцию изменения в оценке динамики уровня растворимых

Таблица 1. Оценка состояния пациентов по модифицированной шкале CEAP до и после курса лечения\*

Признак	Valid N	T	Z	p-level
Выраженность отеков нижних конечностей	73	0,00	3,059412	0,002218
Выраженность боли в нижних конечностях	73	0,00	3,059412	0,002218
Субъективное ощущение распирания в нижних конечностях	73	0,00	3,179797	0,001474
Сумма баллов по шкале CEAP	73	0,00	3,179797	0,001474

\* Использовался критерий Вилкоксона для зависимых групп. Среди исследуемых пациенток пигментация кожи нижних конечностей наблюдалась только у одной женщины, поэтому статистическая оценка данного признака не проводилась.

Примечание. Valid N – суммарное количество элементов обеих выборок, T – значение t-статистики, Z – квантиль t-распределения с уровнем вероятности  $p = 1 - p\text{-level}$ , p-level – вероятность ошибочно отвергнуть нулевую гипотезу.

Таблица 2. Оценка динамики толерантности к нагрузкам по балльной шкале при хронической венозной недостаточности до и после курса лечения\*

Признак	Valid N	T	Z	p-level
Усталость ног после интенсивной физической нагрузки	73	24,00	0,800198	0,423597
Усталость ног при повседневном образе жизни	73	0,00	2,520504	0,011719
Сумма баллов толерантности к нагрузкам при хронической венозной недостаточности	73	0,00	2,934058	0,003346

\* Использовался критерий Вилкоксона для зависимых групп.

Таблица 3. Оценка динамики системы гемостаза до и после курса лечения

Признак	Valid N	T	Z	p-level
Протромбиновое время	73	0,00	2,934058	0,003346
Международное нормализованное отношение	73	0,00	2,934058	0,003346
Фибриноген	73	27,00000	1,292885	0,196052
Растворимые фибрин-мономерные комплексы	73	7,000000	1,836282	0,066317
D-димеры	73	12,50000	1,822672	0,06835
Фибринолиз	73	32,00000	0,943456	0,345448
Плазминоген	73	37,50000	0,559085	0,576104
Агрегация с коллагеном	73	5,000000	2,830369	0,004650