

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПЕРОРАЛЬНОГО ПРЕПАРАТА ТРОМБОВАЗИМ® В ТЕРАПИИ ТРОМБОЗОВ ГЛУБОКИХ ВЕН НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

МИШЕНИНА С.В.<sup>1</sup>, МАДОНОВ П.Г.<sup>1</sup>, КИНШТ Д.Н.<sup>1</sup>, ЭМЕДОВА Т.А.<sup>1</sup>, ЗОТОВ С.П.<sup>2</sup>, УФИМЦЕВ М.С.<sup>2</sup>, ЛЕОНТЬЕВ С.Г.<sup>3</sup>

1. Новосибирский Государственный медицинский университет Минздрава РФ, Новосибирск,

2. Южно-Уральский Государственный медицинский университет Минздрава РФ, Челябинск,

3. Российский национальный исследовательский Медицинский университет имени Н.И. Пирогова Минздрава РФ, Москва, Россия

По материалам многоцентрового рандомизированного плацебо-контролируемого двойного слепого клинического исследования «VETTER-1» проведена оценка терапевтической эффективности и безопасности перорального препарата Тромбовазим®, обладающего тромболитическим действием в комплексной терапии тромбозов глубоких вен нижних конечностей (ТГВНК). В клиническом исследовании приняли участие 154 пациента. Все больные получали стандартную терапию, принятую при ТГВНК. Больные были разделены на 4 группы. В трех основных группах пациенты получали Тромбовазим® в суточной дозе 1 600, 3 200 и 4 800 ЕД. Больные контрольной группы получали плацебо. Оценка эффективности проводилась по результатам ультразвукового дуплексного сканирования до начала терапии и после ее окончания.

Относительная частота положительной динамики по данным инструментальных методов исследования у больных, получавших Тромбовазим®, составила 0,728, в группе пациентов, получавших плацебо — 0,585;  $p=0,0031$ . При сравнении степени нормализации кровотока в зоне скомпрометированного кровообращения выявлен отчётливый дозозависимый эффект: при приеме препарата в дозе 1 600 ЕД в сутки относительная частота положительной динамики составила 0,707, что соответствует увеличению эффективности терапии на 21%; при приеме препарата в дозе 3 200 ЕД эти показатели составили 0,7257 и 24% соответственно; при использовании препарата в дозе 4 800 ЕД в сутки — 0,747 и 28%, соответственно. У больных, получавших Тромбовазим®, не зафиксировано случаев отрицательной динамики. Ни у одного из пациентов, получавших Тромбовазим®, не выявлено нежелательных и серьезных нежелательных явлений.

Включение Тромбовазима® в состав комплексной терапии ТГВНК повышает эффективность, течения за счёт самостоятельного тромболитического действия. Наиболее эффективная доза составляет 4 800 ЕД в сутки. Препарат Тромбовазим® является эффективным и безопасным средством в терапии венозных тромбозов.

### ВВЕДЕНИЕ

Тромбоз глубоких вен нижних конечностей (ТГВНК) является одним из наиболее распространенных заболеваний периферических сосудов. В общей популяции ежегодно фиксируют 50-70 новых случаев заболевания на 100 000 населения [1]. Помимо тяжёлой клинической симптоматики ТГВНК характеризуется высоким риском смертельно опасных венозных тромбоэмболических осложнений; число больных с такими осложнениями в России ежегодно увеличивается на 90-100 тыс. человек [2]. При лечении ТГВНК важнейшими задачами являются купирование тромбообразования, предотвращение развития тромбоэмболии лёгочной артерии, предупреждение рецидива тромбоза и восстановление проходимости венозного русла. При неэффективности терапии ТГВНК смертность вследствие тромбоэмболии лёгочной артерии может достигать 5-15% [3]. Общепринятая в мировой практике терапия включает в себя обязательное применение антикоагулянтов нефракционированных и/или низкомолекулярных гепаринов, антагонистов витамина К, прямых ингибиторов фактора Ха или ингибитора тромбина [1, 4]. Следует подчеркнуть, что исходя из механизма действия антикоагулянтов, такая терапия направлена преимущественно на предотвращение дальнейшего тромбообразования, а лизис уже имеющихся тромбов обеспечивается за счёт эндогенного плазмينا. Плазмин гидролизует не только фибриновый каркас тромба, но и белковые факторы свёртывания крови, дефицит которых приводит к геморрагическим осложнениям. Это так называемые, класс-специфические осложнения применения активаторов плазминогена, что существенно ограничивает их широкое клиническое применение при ТГВНК. Геморрагические осложнения обусловлены механизмом действия активаторов фибринолиза, запускающих процесс превращения плазминогена в плазмин. Арсенал антикоагулянтной терапии в настоящий момент выглядит весьма представительным, и практически любому больному можно подобрать эффективную моно- или комбинированную терапию. Учитывая опасность осложнений ТГВНК, у клиницистов возникает естественное желание ускорить процесс лизиса тромбов, для чего всё чаще и чаще используется контролируемое введение тромболитика через катетер. Однако этот метод требует использования ангиографического оборудования в условиях специализированного лечебного учреждения и, что особенно важно, часто осложняется кровотечениями [5].

Очевидно, что для реальной и общедоступной клинической практики необходим лекарственный препарат, который у пациента с ТГВНК обеспечил бы тромболитический эффект, не вызвал геморрагических осложнений, не требовал постоянного мониторинга гемостаза и был удобен в применении. В 2007 г. в РФ зарегистрирован и выведен на фармацевтический рынок пероральный лекарственный препарат Тромбовазим® (ЗАО «Сибирский центр фармакологии и биотехнологии». Новосибирск), который обладает выраженным тромболитическим действием [6]. В проекте «Тромбовазим» ставилась амбициозная задача: наряду с выраженной тромболитической активностью необходимо было

снизить иммунотоксичность и аллергогенность, а также исключить протеолиз факторов свёртывания крови при проведении тромболитика. Это могло быть решено только посредством исключения из механизма действия препарата процесса образования плазмينا из плазминогена. Таким образом, препарат должен был обладать прямым тромболитическим действием. Тромбовазим® растворяет только фибриновые нити тромба и белковый детрит, не оказывая влияния на факторы свёртывания. В этом его принципиальное отличие от всех имеющихся в клинической практике тромболитиков. Уникальность фермента субтилизина, входящего в состав данного препарата, заключается в том, что в кровотоке он лизирует только белки, утратившие свою нативную структуру либо вследствие полимеризации (например, фибрин), либо вследствие разрушения химического строения (например, детрит клеточных белков). Оригинальная технология производства Тромбовазима® включает в себя пегилирование молекулы фермента, что делает этот белок инертным для иммунной системы, и он не вызывает аллергических реакций. Тромбовазим® активно применяется в терапии хронической венозной недостаточности, проведены исследования по его использованию для лечения тромботических заболеваний [7—10].

В данной работе представлены результаты многоцентрового рандомизированного плацебо-контролируемого двойного слепого клинического исследования препарата Тромбовазим® — «Терапия венозных тромбозов» «VETTER-1». Исследование проведено в соответствии с Правилами проведения качественных клинических испытаний в Российской Федерации, Европейскими предписаниями по GCP и Хельсинкской Декларации.

Цель исследования: оценить эффективность и безопасность включения Тромбовазима® в комплексную терапию ТГВНК.

Задачи исследования:

1. Оценить тромболитический эффект курсовой дозы препарата у больных с ТГВНК через 12 суток после начала лечения.
2. Оценить динамику кровотока в зоне скомпрометированного кровообращения при терапии препаратом.
3. Выявить наиболее эффективную дозу препарата для применения в комплексной терапии больных с ТГВНК.
4. Оценить переносимость и безопасность применения препарата в комплексной терапии больных с ТГВНК.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.

Исследование «VETTER-1» проводилось в двух исследовательских центрах: Городская клиническая больница №1 им. Н.И. Пирогова. Москва и Южно-Уральский Государственный медицинский университет. Челябинск в соответствии с разрешением №189 от 02.06.2009 г. В клиническом исследовании приняло участие 154 пациента с ТГВНК, медиана возраста больных составила 55,5 лет.

Таблица 1

Распределение больных в зависимости от схемы применения Тромбовазима® (в комплексе с общепринятой терапией тромбоза)

Характеристика	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4
Кол-во больных	28	32	35	59
Суточная доза Тромбовазима. ЕД	1 600	3 200	4 800	плацебо
Продолжительность лечения, дней	15	10	10	15
Курсовая доза Тромбовазима. ЕД	24 000	32 000	48 000	плацебо

Основные критерии включения: наличие ТГВНК; визуализированный венозный тромб (по результатам ультразвукового исследования); количество пораженных вен от 1 до 4. В соответствии с задачей подбора оптимальной тромболитической дозы было сформировано 4 группы — 3 основные и одна контрольная (табл. 1). В три основные группы было включено 25, 32 и 34 пациента, которые на фоне проводимой общепринятой терапии получали Тромбовазим® в суточной дозе 1 600, 3 200 и 4 800 ЕД соответственно. Контрольная группа состояла из 59 больных, которые на фоне проводимой стандартной терапии получали плацебо. Четыре пациента были исключены из исследования.

Учитывая, что острый ТГВНК является тяжёлым заболеванием, требующим комплексного лечения, все пациенты получали базовую терапию, которая включала в себя обязательное назначение антикоагулянтов (низкомолекулярные гепарины, нефракционированные гепарины, антагонисты витамина К), нестероидных противовоспалительных препаратов, флеботропных препаратов. Режим эластичной компрессии специально не анализировался. Хирургическое лечение у больных, участвующих в исследовании, не проводилось.

При сравнении групп не было выявлено статистически значимых различий по возрасту, полу, периоду от начала заболевания, данным лабораторных исследований до начала терапии.

Оценка эффективности осуществлялась на основании данных ультразвукового дуплексного сканирования до начала терапии и после ее окончания.

Анализ проводился по трем параметрам:

1. Скорость кровотока в вене. Терапия считалась эффективной при увеличении кровотока.

2. Реканализация тромбированной вены. Оценка этого параметра предусматривала исследование каждой тромбированной вены (соответственно, число наблюдений превышало число больных, включённых в исследование). Терапия считалась эффективной при восстановлении кровотока как минимум на 5% при полном его отсутствии к началу терапии.

3. Лизис флотирующей части тромба (при исходном наличии флотирующего тромба). При этом учитывался только факт полного исчезновения флотирующей части тромба.

На этапе создания протокола исследования по согласованию с главными исследователями и со-исследователями решено было отказаться от детального исследования размеров тромба и его локализации. Детализация этих признаков неизбежно привела бы к дроблению групп на подгруппы и невозможности дальнейшей адекватной статистической обработки.

Оценка безопасности препарата проводилась у всех больных на основании учета всех возможных нежелательных и серьезных нежелательных явлений, выявленных по данным физикального обследования, анализа показателей жизненно важных функций, клинических лабораторных исследований, а также инструментальных методов, предусмотренных дизайном исследования.

Для статистической обработки данных использовалась программа Statistica v.6.0. Количество больных, включенных в исследование, было определено в соответствии с современной методологией расчёта объема выборки [11]. Для определения наиболее эффективной дозы препарата было проведено попарное сравнение групп пациентов, получавших Тромбовазим® в разных дозировках, между собой, а также с группой пациентов, получавших плацебо. Для проверки нормальности распределения данных использован критерий Шапиро—Уилка [12]. Сравнение количественных показателей с нормальным характером распределения проводилось с использованием t-критерия Стьюдента для независимых групп. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Основные результаты исследования представлены в табл. 2 и 3. В табл. 2 основная группа представлена без распределения по дозам препарата и отражает общую закономерность эффективности включения Тромбовазима® в состав терапии ТГВНК. При сравнении степени нормализации кровотока в зоне скомпрометированного кровообращения выявлен отчётливый дозозависимый эффект:

1) в группе больных, получавших Тромбовазим® в дозе 1 600 ЕД в сутки, относительная частота положительной динамики составила 0,707 при  $p=0,0535$ ;

2) в группе больных, получавших Тромбовазим® в дозе 3 200 ЕД в сутки, относительная частота положительной динамики составила 0,7257 при  $p=0,0188$ ;

3) в группе больных, получавших Тромбовазим® в дозе 4 800 ЕД в сутки, относительная частота положительной динамики составила 0,747 при  $p=0,0082$ .

У пациентов, получавших Тромбовазим® не зафиксировано случаев отрицательной динамики; в группе больных, получавших плацебо, зафиксировано 3 таких случая.

Ни у одного из больных, принимавших Тромбовазим®, не было выявлено нежелательных и серьёзных нежелательных явлений по данным физикального обследования, анализа показателей жизненно важных функций и инструментальных методов, предусмотренных дизайном исследования.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Увеличение эффективности лечения ТГВНК отмечено у всех пациентов, принимающих Тромбовазим® (во всех дозах), но наибольшая эффективность достигнута при приеме его в дозе 4 800 ЕД в сутки. Обращает на себя внимание

Таблица 2

Относительная частота случаев положительной динамики при применении Тромбовазима® и плацебо

Признак	Плацебо			Тромбовазим® (суточная доза 1600/3200/4800 ЕД)			P
	Кол-во случаев	Общее кол-во наблюдений	Относительная частота	Кол-во случаев	Общее кол-во наблюдений	Относительная частота	
Реканализация вены	58	103	0,563	118	167	0,707	0,0034
Увеличение скорости кровотока	21	33	0,636	26	34	0,765	0,0127
Лизис флотирующей части тромба	7	11	0,636	14	16	0,875	0,0776
Всего случаев с положительной динамикой	86	147	0,585	158	217	0,728	0,0031

тот факт, что за исключением параметра лизиса флотирующей части тромба, все остальные показатели имеют высокую степень статистической значимости динамики их изменений ( $p \leq 0,01$ ). Необходимо отметить, что относительная частота положительной динамики не столь наглядно представляет повышение эффективности, как это демонстрирует прирост в процентах. При относительной частоте положительной динамики 0,707 в группе больных, получавших Тромбовазим® в дозе 1 600 ЕД в сутки, различие с плацебо составляет 0,12, что соответствует увеличению эффективности терапии на 21%. В группе больных, получавших Тромбовазим® - в дозе 3 200 ЕД в сутки, аналогичное различие с плацебо составляет 0,14, что соответствует увеличению эффективности терапии на 24%. В группе пациентов, получавших Тромбовазим® в дозе 4 800 ЕД в сутки, отмечается наибольшая разница относительных частот (0,17), что соответствует увеличению эффективности терапии на 28%. Таким образом, терапевтическая эффективность препарата является дозозависимой и требует обоснования выбираемой дозировки. Принимая во внимание особенность фармакокинетики, а именно очень малый объём распределения ( $V_{po} = 1,277$  л) не представляется возможным производить расчёт на массу

тела или на площадь поверхности тела. Математически выверенным может быть только расчёт на единицу объёма крови в тромбированном сосуде, но для практической работы эта методика не подходит. По нашему мнению, в проведённом исследовании убедительно показана градация прироста эффективности, и определена эффективная эмпирическая доза, что вполне достаточно для патогенетически обоснованной терапии ТГВНК.

Таблица 3

Объединённые данные по эффективности применения Тромбовазима®

Признак	Плацебо			Тромбовазим®				P
	Кол-во случаев	Общее кол-во наблюдений	Относительная частота	Суточная доза, ЕД	Кол-во случаев	Общее кол-во наблюдений	Относительная частота / динамика эффективности	
Реканализация вены	58	103	0,56	1 600	26	35	0,74 /+32%	0,03
				3 200	49	69	0,71 /+27%	0,02
				4 800	43	63	0,68 /+21%	0,06
				Всего	118	167	0,70 /+25%	0,01
Увеличение скорости кровотока	21	33	0,63	1 600	9	16	0,56 /-11%	0,31
				3 200	6	7	0,85 /+35%	0,13
				4 800	11	11	1,0 /+59%	0,01
				Всего	26	34	0,76 /+20%	0,12
Лизис флотирующей части тромба	7	11	0,63	1 600	6	7	0,85 /+35%	0,41
				3 200	3	4	0,75 /+19%	0,34
				4 800	5	5	1,0 /+59%	0,07
				Всего	14	16	0,87 /+38%	0,07
Всего случаев с положительной динамикой	86	147	0,58	1 600	41	58	0,70 /+21%	0,05
				3 200	58	80	0,72 /+24%	0,01
				4 800	59	79	0,74 /+28%	0,01
				Всего	158	217	0,72 /+24%	0,01

В данной статье намеренно, ввиду ограничения объёма текста, не представлены данные клинической картины и профиля показателей гемостаза. Эти данные будут опубликованы позже. Принимая во внимание отсутствие случаев возникновения нежелательных реакций и явлений, а также фактов плохой переносимости, следует считать что препарат Тромбовазим имеет благоприятное сочетание эффективности и безопасности.

## ВЫВОДЫ

1. Назначение препарата Тромбовазим® в суточной дозе 3 200 и 4 800 ЕД повышает эффективность лечения ТГВНК.
2. Оптимальной дозой препарата Тромбовазим® больных с ТГВНК является 4 800 ЕД/сутки.
3. Препарат Тромбовазим® в исследованных дозах не вызывает геморрагических осложнений и хорошо переносится больными.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений. Флебология. 2010; 4: 2: 28-35.
2. Кириченко А.И., Панченко Е.П., Андрияшкин В.В. Венозный тромбоз в практике терапевта и хирурга. М.: Планида. 2012; 336.
3. McManus R.A., Fitzmaurice D., Murray E., Taylor C. Thromboembolism. Clin. Evid. (online) 2009.
4. Burgazli K.M., Atmaca N., Mericiler M., et al. Deep vein thrombosis and novel oral anticoagulants: a clinical review. Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. 2013; 17: 23: 3123-3131. 12
5. Ng T.T., Sigman M., Weaver F.A. Basic Data Related to Thrombolytic Therapy for Acute Venous Thrombosis. Ann. Vasc. Surg. 2014; 28: 4: 1039-1044.
6. Плотищев М.Б., Дыгай А.М., Алиев О.И. и др. Антитромботический и тромболитический эффект нового протеолитического препарата Тромбовазим. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2009; 147: 4: 418-421.
7. Мадонов Л.Г., Еришов К.И., Шилова М.А. Фармакологические свойства и клиническое применение Тромбовазима. Флебология. 2014; 8: 2: 90—91.
8. Мадонов П.Г., Кинит Д.Н., Еришов К. И. и др. Опыт клинического применения нового лекарственного препарата Тромбовазим в сосудистой хирургии. Ангиология и сосудистая хирургия. 2015; 21: 1: 99— 104.
9. Вышков Е.В., Марков Е.В., Попов С.В. Первый опыт применения Тромбовазима для лизиса внутрисердечных тромбов у больных с фибрилляцией предсердий. Сибирский медицинский журнал. 2011; 3: 1: 102-105.

10. **Вышков Е.В., Баталов Р.Е., Марков В.А., Попов С.В.** Сравнительная эффективность ферментного препарата с тромболитическим действием при внутрисердечном тромбозе и спонтанном эхоконтрастировании у больных с фибрилляцией предсердий. Российский кардиологический журнал. 2015; 9: 71-74.
11. **Банержи А.** Медицинская статистика. М.: Практическая медицина. 2014; 287.
12. **Реброва О.Ю.** Статистический анализ медицинских данных. М.: Медиа Сфера. 2006; 305.