

# Дифференцированный выбор способа введения прямых антикоагулянтов при окклюзионных поражениях сосудов сетчатки и зрительного нерва

**О.А. Даниленко, Е.Ю. Никольская, Е.С. Ляхова, С.Л. Делова**

*Курский государственный медицинский университет,  
Курская областная клиническая больница - офтальмологический центр*

## Резюме

**Цель:** изучение сопутствующей патологии и нарушений гемостаза у больных с окклюзионными поражениями сосудов сетчатки и зрительного нерва, а также клинической эффективности различных способов введения фраксипарина у данной категории больных.

**Методы:** исследование проведено у 60 пациентов с окклюзионными поражениями сосудов сетчатки и зрительного нерва. После исследования гемостаза больные были разделены на 2 группы в зависимости от степени его изменений. Пациентам с выраженной склонностью к гиперкоагуляции на фоне комплексной терапии фраксипарин вводился подкожно в рекомендованных дозах, при незначительной склонности к гиперкоагуляции – ретробульбарно через ирригационную систему.

**Результаты и выводы:** в группе больных, получавших фраксипарин ретробульбарно, улучшение остроты зрения наблюдалось на 9,7%, а периферического поля зрения – на 4,6% больше, чем при подкожном введении препарата ( $p < 0,05$ ). Фоновые заболевания встречаются практически у всех пациентов с данной патологией, доминирует гипертоническая болезнь (78,3%). Ретробульбарное введение фраксипарина привело к более значимому улучшению функций, но практически не влияло на состояние гемостаза, при подкожном введении фраксипарина отмечена заметная тенденция к нормализации его показателей.

**Ключевые слова:** гемостаз, окклюзия сосудов, фраксипарин, ирригационная система.

## Abstract

**Differential choice of method of an administration of direct anticoagulants in patients with retinal and optic nerve vessels occlusion**

**O.A. Danilenko, E.Yu. Nikolskaya,  
E.S. Lyahova, S.L. Delova**

**Kursk State Medical University  
Kursk regional clinical Hospital – Ophthalmological Center**

**Purpose:** to study the concomitant pathology and abnormalities of the homeostasis in patients with retinal and optic nerve vessels occlusions, and clinical efficiency of various ways of fraksiparin administration.

**Methods:** the research was conducted in 60 patients with retinal and optic nerve vessel occlusions. The patients were divided into 2 groups depending on a level of the homeostasis abnormalities. Fraksiparin was administered subcutaneously in recommended doses if the tendency to hypercoagulation had been diagnosed, and retrobulbarly through the irrigational system in insignificant tendency to hypercoagulation.

### Results and conclusions:

In the group of the patients in which fraksiparin was administered retrobulbarly the improvement of visual acuity was observed by 9,7%, and the improvement of a peripheral field of vision – by 4,6% more than in the group with subcutaneous administration of the drug ( $p < 0,05$ ). The most frequent concomitant disease was the arterial hypertension – 78,3%. Retrobulbar introduction of fraksiparin led to more significant improvement of visual functions, but practically didn't influence the condition of the homeostasis.

**Keywords:** homeostasis, vessel occlusions, fraksiparin.

**Т**ерапия непроходимости ретинальных сосудов является одной из наиболее сложных задач современной офтальмологии. Это связано с наличием практически у всех пациентов фоновых заболеваний, главным образом артериальной гипертензии (АГ) и атеросклероза, которые сопровождаются изменением коагуляционных свойств крови, нарушением общей гемодинамики, тонууса сосудистой стенки, локальными повреждениями интимы сосудов, местными изменениями фибринолиза. Так, АГ является у 60% больных, перенесших окклюзию ретинальных вен, и у 25% – окклюзию ретинальных артерий. Атеросклеротические изменения сердечно-сосудистой системы являются причиной острой окклюзии центральной артерии сетчатки в 35% случаев. Реже причиной сосудистых поражений сетчатки становятся сахарный диабет (СД) (6%), ишемическая болезнь сердца (ИБС), хотя часто эти заболевания развиваются на фоне АГ и атеросклероза.

Все перечисленные заболевания сопровождаются значительными изменениями гемостаза. На состояние гиперкоагуляции указывают значительное снижение времени свертывания (1-я фаза свертывания), повышение протромбинового индекса (2-я фаза свертывания), повышение концентрации фибриногена (3-я фаза свертывания). Нередко этому состоянию сопутствует угнетение антикоагулянтной и фибринолитической систем (снижение толерантности плазмы к гепарину и фибринолитической активности). Исходя из этого одним из направлений патогенетической терапии при данной патологии является применение прямых антикоагулянтов.

В последние годы в качестве прямых антикоагулянтов широко стали применяться низкомолекулярные гепарины. Имеются многочисленные доказательства их эффективности в кардиологии, неврологии при лечении и профилактике тромбоэмболических осложнений, появились положительные отзывы об их использовании в офтальмологии. Низкомолекулярные гепарины молекулярной массой 3–7 тыс. дальтон так же, как и нефракционированный гепарин, образуют комплекс с плазменным антитромбином, но этот комплекс в большей степени обладает анти-ХА действием, что более эффективно, так как связывание 1 ед. фактора ХА предотвращает образование 50 ед. тромбина (IIA фактор). Это соотношение у низкомолекулярных гепаринов колеблется от 2:1 до 4:1, а у нефракционированного гепарина – 1:1.

Преимущество данного класса препаратов проявляется также в их высокой биодоступности – 90% (у гепарина – 15–20%), длительности действия и возможности одно- или двукратного введения в сутки, низкой связи с белками плазмы и, следовательно, сохранении антикоагулянтной активности даже при применении небольших доз, низкой частоте развития тромбоцитопении, геморрагических осложнений и, что немаловажно, в отсутствии необходимости в тщательном лабораторном контроле безопасности лечения.

Наиболее известным и применяемым представителем группы низкомолекулярных гепаринов является фраксипарин (надропарин кальций), полученный из стандартного гепарина методом деполимеризации.

**Целью данной работы** явилось изучение сопутствующей патологии и нарушений гемостаза у больных с окклюзионными поражениями сосудов сетчатки и зрительного нерва, а также клинической эффективности различных способов введения фраксипарина у данной категории больных.

**Материал и методы исследования.** Под нашим наблюдением находилось 60 больных с окклюзионными по-

ражениями сосудов сетчатки и зрительного нерва (сосудистая оптическая нейропатия). Мужчин было 37 (61,7%), женщин – 23 (38,3%). Возраст больных колебался от 39 до 73 лет и составлял в среднем  $58,5 \pm 2$  года ( $p < 0,05$ ). Пациентов с окклюзией центральной артерии сетчатки или ее ветвей было 10 (16,7%), с окклюзией центральной вены сетчатки или ее ветвей – 22 (36,7%), с сосудистой оптической нейропатией – 28 (46,6%). Средняя длительность заболевания до момента поступления в стационар составила  $6,2 \pm 2,0$  сут. ( $p < 0,05$ ).

У всех больных до назначения терапии исследовалась коагулограмма крови, повторное исследование проводилось по окончании курса лечения. Основными показателями коагулограммы, на которые прежде всего обращалось внимание, были следующие: время свертывания (норма 5–7 мин.), протромбиновый индекс (норма 70–105%), концентрация фибриногена А (норма 2–4 г/л) или В (отрицательный), фибринолитическая активность (норма 11–19%), количество тромбоцитов ( $180\text{--}350 \times 10^9/\text{л}$ ). Офтальмологическое обследование включало в себя визометрию, периметрию, офтальмоскопию, контактную биомикроскопию глазного дна. Все больные получали необходимую комплексную парентеральную и местную терапию (антиагреганты, сосудорасширяющие, мочегонные, кортикостероиды) и фраксипарин. В зависимости от степени нарушения гемостаза фраксипарин вводился или подкожно 2 р./сут. в рекомендованных дозах в зависимости от массы тела (55 кг – 0,5 мл; 70 кг – 0,6 мл; 80 кг – 0,7 мл; 90 кг – 0,8 мл; 100 кг и более – 0,9 мл), или ретробульбарно через ирригационную систему, имплантированную в ретробульбарное пространство глаза, по 0,3 мл/сут. В качестве ирригационной системы использовался внутривенный катетер с просветом 0,6 мм.

Имплантиация катетера осуществлялась по специальной методике, разработанной на кафедре офтальмологии КГМУ: после ретробульбарной анестезии 2% раствором лидокаина (или другого анестетика) в ретробульбарное пространство глаза на глубину 3–3,5 см вводилась игла Дюфо, через которую проводился проводник, после чего игла удалялась. Далее по проводнику вводили катетер, проводник удаляли, катетер фиксировали к коже височной области лейкопластырем. Система позволяла проводить интенсивную комплексную терапию, когда наряду с фраксипарином в ретробульбарное пространство пораженного глаза вводился необходимый набор лекарственных препаратов (антиагреганты, кортикостероиды, сосудорасширяющие) 4–6 р./сут.

Результаты исследования обрабатывались с использованием стандартных методов вариационной статистики, используемых при сравнении средних величин. Статистически значимыми считали различия при значениях двустороннего  $p < 0,05$ .

**Результаты исследования и их обсуждение.** Преобладающим фоновым заболеванием у наших пациентов была АГ – 47 больных (78,3%), при этом доминировали 2-я и 3-я стадии болезни – 39 (83%), 1-я стадия была у 8 пациентов (17%). Вторым по частоте сопутствующим заболеванием являлся атеросклероз, отраженный в диагнозе как церебральный атеросклероз или атеросклероз аорты – 22 больных (36,7%). ИБС была у 12 пациентов (20%), СД – у 5 (8,3%). И лишь у 2 больных (3,3%) сопутствующий диагноз отсутствовал. Необходимо отметить, что в большинстве случаев фоновые заболевания встречались у больных в комплексе: АГ нередко сопутствовал атеросклероз или ИБС, встречались и другие варианты.

Изучение коагулограммы крови до начала терапии позволило разделить больных на 2 группы. В 1-ю группу входили пациенты, имеющие значительную склонность к гиперкоагуляции и значительное угнетение активности фибринолитической и антикоагулянтной систем – 25 больных (41,7%). Среднее время свертывания крови в этой группе больных составляло  $3,4 \pm 0,2$  мин. ( $p < 0,05$ ), концентрация фибриногена А –  $5,8 \pm 0,4$  г/л ( $p < 0,05$ ), фибринолитическая активность была снижена до  $8,6 \pm 0,3\%$  ( $p < 0,05$ ), протромбиновый индекс находился в пределах  $92,3 \pm 0,8$  ( $p < 0,05$ ). С целью коррекции нарушений гемостаза фраксипарин этой группе больных вводили подкожно.

2-ю группу составили 35 больных (58,3%), имеющих умеренную или незначительную склонность к гиперкоагуляции в одной или двух фазах свертывания, а также незначительное снижение активности антикоагулянтной и фибринолитической систем. Средние показатели у этих пациентов находились у границы нормы или незначительно превышали ее. В этой группе фраксипарин вводили ретробульбарно через ирригационную систему. Продолжительность терапии фраксипарином в обеих группах составляла 10 сут.

Сравнительный анализ динамики зрительных функций по окончании курса лечения показал, что в группе больных, получавших фраксипарин ретробульбарно через ирригационную систему, острота зрения улучшилась на 9,7%, а периферическое поле зрения – на 4,6% больше, чем при подкожном введении препарата ( $p < 0,05$ ). При этом не выявлено ни одного случая ухудшения функций. Средние величины остроты зрения и суммарного периферического поля зрения у пациентов обеих групп при поступлении были примерно одинаковы, по окончании лечения прирост средней остроты зрения во 2-й группе (ретробульбарное введение фраксипарина) был больше на  $0,06 \pm 0,02$  ( $p < 0,05$ ), а суммарного периферического поля зрения – на  $27 \pm 5^\circ$  ( $p < 0,01$ ). Местное применение фраксипарина при-

вело также к сокращению времени рассасывания кровоизлияний на сетчатке, исчезновения отека и зон ишемии.

После окончания курса лечения (10–11 сут.) всем больным было проведено повторное исследование коагулограммы крови. При этом во 2-й группе больных (ретробульбарное введение) значительных изменений состояния гемостаза мы не выявили. У пациентов же 1-й группы (подкожное введение) отмечалась заметная тенденция к нормализации показателей свертывающей системы крови. Так, протромбиновый индекс находился в пределах  $78,7 \pm 0,2\%$  ( $p < 0,05$ ), фибринолитическая активность –  $13,6 \pm 0,7\%$  ( $p < 0,05$ ), концентрация фибриногена А в среднем составила  $3,6 \pm 0,2$  г/л ( $p < 0,05$ ), время свертывания крови –  $5,3 \pm 0,4$  мин. ( $p < 0,05$ ). Осложнений проводимой терапии у пациентов обеих групп мы не наблюдали. Количество тромбоцитов при подкожном введении фраксипарина не опускалось ниже  $200 \times 10^9$ /л.

Таким образом, на основании выполненного исследования можно сделать следующие выводы:

1. Фоновые заболевания встречаются практически у всех пациентов с окклюзионными поражениями сосудов сетчатки и зрительного нерва. Доминируют АГ (78,3%) 2-й и 3-й стадий и атеросклероз (36,7%).
2. Нарушения гемостаза выявлены у всех больных с исследуемой патологией, но преобладали пациенты (58,3%), имеющие незначительные или умеренно выраженные изменения коагулограммы.
3. Местное (ретробульбарное) введение фраксипарина у данной категории больных привело к более значительному улучшению функций в результате лечения, но практически не влияло на состояние гемостаза.
4. При подкожном введении фраксипарина отмечена заметная тенденция к нормализации показателей свертывающей системы крови, что диктует необходимость применения данного способа введения препарата у больных, имеющих значительные нарушения в системе гемостаза.