

**К ВОПРОСУ О ПЕРСПЕКТИВАХ ИНГАЛЯЦИОННОГО ПРИМЕНЕНИЯ
АНТИТРОМБОТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО
РЕСПИРАТОРНОГО ДИСТРЕСС-СИНДРОМА ТОКСИЧЕСКОЙ ЭТИОЛОГИИ**

Пугач В.А., Тюнин М.А., Кручинин Е.Г., Строкина Е.И., Сапкина Е.В.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины»

Министерства обороны Российской Федерации,

195043, Санкт-Петербург, ул. Лесопарковая д. 4,

телефон/факс 8(812)775-02-41,

gniiivm_7@mil.ru

Резюме. Выполнен анализ современных данных литературы об ингаляционном применении антитромботических средств для лечения острого респираторного дистресс-синдрома. Обоснована необходимость проведения экспериментальных исследований эффективности и безопасности различных антитромботических средств в составе комбинированной терапии на моделях острого респираторного дистресс-синдрома токсической этиологии. В качестве перспективного направления определено совместное ингаляционное применение антикоагулянтных и тромболитических препаратов.

Ключевые слова: острый респираторный дистресс-синдром, аварийно-опасные химические вещества, пульмонотоксиканты, антитромботические средства, ингаляционное введение.

**TO THE QUESTION OF PERSPECTIVES OF INHALATIONAL APPLICATION OF
ANTITROMBOTIC MEANS FOR THE THERAPY OF AN ACUTE RESPIRATORY
DISTRESS-SYNDROME OF TOXIC ETIOLOGY**

Pugach V.A., Tyunin M.A., Kruchinin E.G., Strokina E.I., Sapkina E.V.

*State Scientific Research Testing Institute of Military Medicine, Ministry of Defense of
Russian Federation*

195043, Saint Petersburg, Lesoparkovaya Str., 4,

phone/fax: 8(812)775-02-41,

e-mail: gniiivm_7@mil.ru

Abstract. An analysis of contemporary scientific information has been carried out and it has shown the significance of inhalation application of antithrombotic therapy in an acute

respiratory distress-syndrome. The necessity of importance of research of effectiveness and safety of various antithrombotic drugs in complex therapy of injuries by pulmonotoxic agents is accentuated. As a perspective direction a joint inhalational application of anticoagulating and thrombolytic drugs is substantiated.

Key words: acute respiratory distress syndrome, highly hazardous chemical, pulmonotoxicity, antithrombotic drugs, inhalation.

Несмотря на стремительный прогресс, достигнутый в разработке путей фармакологической коррекции ингаляционных отравлений аварийно-опасными химическими веществами пульмонотоксического действия, в настоящее время сохраняется высокий уровень летальности (50–80 %) среди пострадавших вследствие развития острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) [1, 2, 3].

Особенностью отравлений пульмонотоксикантами является наличие скрытого периода (4–8 часов), предшествующего молниеносной манифестации клинических признаков интоксикации. При тяжелых отравлениях летальный исход развивается уже через 36–48 часов по причине ОРДС [1, 2, 3].

Помимо критического падения интенсивности газообмена в легких развитие ОРДС сопровождается выраженными нарушениями в системе гемостаза. В норме эндотелий сосудов легких обеспечивает высокую плазминовую и низкую тромбопластиновую активность циркулирующей крови. Кроме этого, легкие выступают в роли своеобразного «фильтра» для активированных тромбоцитов. Альтерация структур азрогематического барьера при ОРДС приводит не только к системной дисрегуляции агрегатного состояния крови (АСК), но и к развитию локальной гиперкоагуляции на уровне легких. Параллельно с этим запускаются механизмы, провоцирующие грубые нарушения в противосвертывающей системе, проявляющиеся в угнетении процессов фибринолиза [4, 5].

Характер системных изменений АСК зависит, в значительной степени, от тяжести острого повреждения легких. Легкая и средняя степень тяжести сопровождается преимущественно гиперкоагуляционными сдвигами. При тяжелой форме ОРДС наблюдается геморрагический синдром различной выраженности. Следовательно, при назначении патогенетической терапии первостепенным является определение направленности расстройств в системе гемостаза [4, 6].

Принимая во внимание вероятность возникновения гиперкоагуляционного синдрома на начальных этапах ОРДС, представляется актуальным использование

фармакологических средств для коррекции нарушений в системе гемостаза. В то же время, учитывая риск развития системной гипокоагуляции, наиболее предпочтительно применение ранней локальной антитромботической терапии.

В клинических исследованиях показан положительный эффект ингаляционного введения гепарина в составе комбинированной терапии с дексаметазоном и эуфиллином при ОРДС у пациентов, оперированных на открытом сердце в условиях искусственного кровообращения [7]. Также известно, что использование небулизированного гепарина при экспериментальном вентилятор-индуцированном повреждении легких оказывает протективный эффект в отношении развития волюмотравмы [8].

Значительное количество зарубежных исследований посвящено изучению эффективности ингаляционного применения антитромботических средств при ОРДС различной этиологии. В качестве преимуществ такого подхода указываются достижение более выраженного лечебного эффекта на уровне легких и отсутствие способности вызывать системное снижение свертывающей активности крови. В сравнительном исследовании эффективности ингаляционного использования активированного протеина С (АПС), ингибитора пути тканевого фактора (TFPI), антитромбина III (АТIII), гепарина натрия и данапароида при ОРДС установлено, что только АПС и АТIII не оказывали системного эффекта на гемостаз, не вызывая значимой гипокоагуляции [9].

Для коррекции нарушений в системе фибринолиза при ОРДС предлагается проводить тромболитическую терапию. Однако внутривенное введение тканевого активатора плазминогена (tPA), урокиназы (uPA) и стрептокиназы сопряжено с высоким риском развития геморрагических осложнений. Для решения данной проблемы, как и в случае с антикоагулянтами, предлагается ингаляционное применение препаратов, позволяющее избежать развития неблагоприятных системных эффектов [5].

Инициация антиагрегантных и одновременно противовоспалительных механизмов при ОРДС оказывает значимое положительное действие при ингаляции препаратов из группы простагландинов: эпопростенола и алпростадила [10].

Особый интерес представляет назначение комбинированной антитромботической терапии. Доказан положительный эффект сочетанного применения небулизированного гепарина и АТIII [11], а также небулизированного гепарина и tPA в комбинации с внутривенным введением АТIII [12]. Ряд исследований свидетельствует об эффективности аэрозольного применения гепарина и ацетилцистеина, а также небулизированного гепарина в сочетании с бета-адреномиметиками и муколитиками [5].

Следует отметить, что в отечественной и зарубежной литературе сведения об использовании ингаляционных форм антитромботических препаратов при ОРДС токсической этиологии весьма ограничены. Результаты экспериментальных исследований, направленных на изучение эффектов интратрахеального введения препаратов гепарина, tPA и TFPI при ОРДС, индуцированном воздействием аналога сернистого иприта и хлора, свидетельствуют о перспективности их ингаляционного применения [1, 3]. На данных моделях указанные препараты не только устраняли проявления острой дыхательной недостаточности, но и значительно увеличивали выживаемость экспериментальных животных. В зарубежной клинической практике ингаляционная гепаринотерапия нашла применение при остром повреждении легких, вызванном вдыханием дымов, содержащих токсичные продукты горения [2].

Таким образом, патогенез ОРДС характеризуется тяжелыми нарушениями в системе гемостаза, которые проявляются активацией коагуляционных процессов и ингибированием фибринолиза. С целью восстановления нормального функционирования системы гемостаза и реологического состояния крови патогенетически обоснованным следует считать применение антитромботических средств, в первую очередь, антикоагулянтов. При ОРДС токсической этиологии целесообразно как можно более раннее ингаляционное применение антикоагулянтных и тромболитических препаратов, среди которых наиболее оправданным является назначение гепарина, АТШ, а также tPA. Принимая во внимание актуальность рассматриваемой проблемы, перспективными представляются экспериментальные исследования по поиску наиболее эффективных и безопасных антитромботических средств, которые могут быть использованы в составе комбинированной ингаляционной терапии ОРДС токсической этиологии.

Литература.

1. Ahmad S., Ahmad A. Emerging targets for treating sulfur mustard-induced injuries // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2016. – Vol. 1374, № 1. – P.123–131.
2. Gupta K. Smoke inhalation injury: etiopathogenesis, diagnosis and management / K. Gupta [et al.] // *Indian J. Crit. Care Med.* – 2018. – Vol. 22, № 3. – P.180–188.
3. Zarogiannis S.G. Postexposure aerosolized heparin reduces lung injury in chlorine-exposed mice / S.G. Zarogiannis [et al.] // *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* – 2014. – Vol. 307, № 5. – L347–354.
4. Синьков С.В. Вклад острого повреждения легких в патогенез развития нарушений системы гемостаза / С.В. Синьков [и др.] // *Общая реаниматология.* – 2008. – Т. 4, № 3. – С. 9–13.
5. Camprubí-Rimblas M. Anticoagulant therapy in acute respiratory distress syndrome / M. Camprubí-Rimblas [et al.] // *Ann. Transl. Med.* – 2018. – Vol. 6, № 2. – P. 36.
6. Грицан А.И. Острый респираторный дистресс-синдром: проблемы диагностики и интенсивной терапии: автореф. дис. доктора медицинских наук: 14.00.37 / А.И. Грицан; Новосибирская государственная медицинская академия. – Новосибирск, 2003. – 373 с.
7. Леушин К.Ю., Никитин Е.С., Бокерия Л.А. Терапия острого респираторного дистресс-синдрома у пациентов, оперированных на открытом сердце, в условиях искусственного кровообращения // *Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН Сердечно-сосудистые заболевания.* – 2017. – Т. 18, № S6. – С. 175.
8. Решетняк Н.А., Якубенко Е.Д., Хрипаченко И.А. Модификация проницаемости альвеолокапиллярной мембраны небулизированным гепарином в модели вентилятор-индуцированного повреждения легких // *Вісник проблем біології і медицини.* – 2016. – Т. 1, № 126. – С. 199–203.
9. Juschten J. Nebulized anticoagulants in lung injury in critically ill patients-an updated systematic review of preclinical and clinical studies / J. Juschten [et al.] // *Ann. Transl. Med.* – 2017. – Vol. 5, №22. – P. 444.
10. Artigas A. Inhalation therapies in acute respiratory distress syndrome / A. Artigas [et al.] // *Ann. Transl. Med.* – 2017. – Vol. 5, №14. – P. 293.
11. Tantinyà N. Effects of antithrombin and heparin for the treatment of acute lung injury in rats / N. Tantinyà [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2018. – Vol. 197. – A7532.
12. Rehberg S. Advantages and pitfalls of combining intravenous antithrombin with nebulized heparin and tissue plasminogen activator in acute respiratory distress syndrome / S. Rehberg [et al.] // *J. Trauma Acute Care Surg.* – 2014. – Vol. 76, № 1. – P. 126–133.