

**Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, А.Б. Агапов,
А.С. Пшенников, Н.Д. Мжаванадзе**

АНТИКОАГУЛЯНТНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ТРОМБОЗЕ ГЛУБОКИХ ВЕН



**Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2019**

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТНЫХ ПРЕПАРАТОВ В ЛЕЧЕНИИ ТРОМБОЗА ГЛУБОКИХ ВЕН

Консервативное лечение пациентов с ТГВ должно остановить рост тромба, предотвратить его фрагментацию и развитие ТЭЛА, снизить риск рецидива заболевания, уменьшить тяжесть ХВН в отдаленном периоде [8].

Оптимальный антикоагулянт должен отвечать следующим требованиям:

- 1) эффективность, доказанная РКИ;
- 2) низкий риск кровотечений;
- 3) способность быстрого перехода на другой антикоагулянт и наличие антидотов при кровотечении;
- 4) отсутствие взаимодействия с пищей и другими препаратами;
- 5) удобный режим дозирования;
- 6) невысокая стоимость [40, 145, 207, 204, 212].

Данные особенности соответствуют прямым парентеральным антикоагулянтам. История клинического использования НМГ насчитывает уже 20 лет. Молекулярная масса различных НМГ — от 4000 до 7000 дальтон, они различаются диапазоном распределения полисахаридных цепочек вокруг средней величины. Фракции ниже критической длины (молекулярная масса <5400 дальтон) проявляют антагонизм по отношению к активированному фактору свертывания крови Ха (анти-Ха-активность). Фракции выше критической длины проявляют антагонизм в отношении как Ха (анти-Ха), так и Па (анти-Па) активированных факторов, как это имеет место у НФГ. Это обуславливает преимущества НМГ в сравнении с НФГ, такие как более высокая биодоступность (около 90%) и продолжительный период полувыведения (от 3 до 6 ч), пик действия — через 3–5 ч после инъекции, удобство дозирования и отсутствие жесткого лабораторного контроля, возможность амбулаторного применения.

На сегодняшний день появился НМГ II поколения — бемипарин натрия. По сравнению с другими гепаринами он имеет самую низкую

молекулярную массу (2500–3500 МЕ), высокое соотношение анти-Ха-и анти-Па-активности [222, 272]. Отличительной чертой препарата по сравнению с другими НМГ является реализация противосвертывающего действия за счет высвобождения из эндотелиальных клеток натурального естественного антикоагулянта — ингибитора пути тканевого фактора [211, 230, 231, 249]. Низкий уровень ингибитора пути тканевого фактора увеличивает риск ТГВ, а высокое значение наблюдается на фоне АКТ [169]. Бемипарин натрия эффективнее НФГ в реализации активности ингибитора пути тканевого фактора, и это свойство дает право занимать позицию II поколения НМГ [267].

В РКИ по оценке эффективности и безопасности бемипарина натрия и варфаринотерапии больные разделены на 3 группы: 1-я группа принимала НФГ с последующим приемом на 3-й день варфарина, 2-я группа — бемипарин натрия и также варфарин и 3-я группа — только бемипарин натрия с 1-го дня и до 12-й недели [180, 232]. Уменьшение размеров тромба через 2 нед отмечено в 1-й группе в 52%, во 2-й группе — в 72% и в 3-й группе — в 72% случаев. Частота геморрагических осложнений одинакова, а в частоте рецидивов достоверной разницы не выявлено (3,6; 0,9 и 2,9% соответственно).

Открытое проспективное исследование ESFERA по оценке эффективности и безопасности бемипарина натрия на стационарном и амбулаторном этапах лечения у больных острым венозным тромбозом и/или ТЭЛА включало также фармакоэкономический анализ в сравнении с его поддерживающей терапией варфарином [114]. Бемипарин натрия вводили в течение 7–10 дней в соответствии с массой тела, затем исследование включало 2 группы пациентов: одна в течение 3 мес принимала АВК, а другая продолжала принимать бемипарин натрия в том же режиме на дому. Использование бемипарина натрия в качестве монотерапии показало меньшее количество кровотечений в целом (больших и малых), чем наложение на него варфарина, — 1,4 против 5,2% соответственно ($p = 0,041$). Всего осложнений — 2,2% при использовании бемипарина натрия и 6,0% — на фоне приема АВК. Длительное лечение бемипарином натрия было более дорогостоящим, чем 10-дневный курс с переходом на АВК, однако эти затраты полностью компенсировались более низкими затратами на пребывание пациентов в больнице, контролем уровня МНО, врачебными визитами [232].

При оценке бемипарина натрия Н.Ю. Левшин и соавт. у хирургических и терапевтических больных выявили достоверное снижение уровня D-димера и С-реактивного белка в крови, что свидетельствует об эффективности профилактики. Геморрагические осложнения

выявлены у одного пациента терапевтического отделения с декомпенсированной формой хронической сердечной недостаточности на фоне приема ацетилсалициловой кислоты (Аспирина[®]) [55].

В исследованиях профилактики ВТЭО бемипарин натрия оказался так же эффективен, как и НФГ, при среднем риске в абдоминальной хирургии и безопасен в плане геморрагических осложнений [229]. В ортопедии у пациентов с высоким риском ВТЭО бемипарин натрия также превосходит НФГ по эффективности и безопасности, и рекомендуемый прием через 6 ч после операции уменьшил риск гематом после анестезиологического вмешательства [169, 180, 232].

Альтернативой прямым парентеральным и непрямым пероральным антикоагулянтам стало появление НОАК, которые не требуют контроля показателей свертываемости крови. К ним относятся ривароксабан, апиксабан, эдоксабан[®], дабигатрана этексилат.

История внедрения ривароксабана в клиническую практику начинается с 2008 г., когда он в дозе 10 мг стал активно применяться для профилактики ВТЭО у пациентов после больших ортопедических операций [94, 196, 198, 239, 258]. Для лечения ТГВ ривароксабан одобрен Евросоюзом в декабре 2011 г., затем появился в 9-й редакции Американской коллегии торакальных врачей по диагностике, лечению и профилактике венозного тромбоза, а в России данные показания появились 19 августа 2013 г. [161, 163, 248].

Ривароксабан ингибирует Ха-фактор, что позволяет блокировать усиленное образование тромбина и его действие на внутренний и внешний каскад свертывания крови [202, 257, 259]. Схема интенсивного приема ривароксабана по 15 мг 2 раза в сутки в течение 3 нед с последующим переходом на 20 мг 1 раз в сутки обусловлена, во-первых, исследованием второй фазы G. Agnelli и соавт., при котором отмечены раннее достижение равновесной концентрации в крови и более выраженное обратное развитие тромба через 3 нед лечения [173, 269]. Во-вторых, нельзя забывать о высокой частоте рецидивов ВТЭО при отсутствии интенсивной стартовой терапии [266, 275].

Эффективность и безопасность ривароксабана изучались в 3 больших клинических исследованиях EINSTEIN [176, 238, 239, 240].

Результаты исследования первой программы EINSTEIN DTV, включавшей 3449 пациентов с острым ТГВ, показали, что ривароксабан не уступает терапии НМГ плюс варфарин в частоте рецидивирующих ВТЭО (2,1 и 3,0% соответственно). Риск больших и клинически значимых кровотечений в группе ривароксабана и варфаринотерапии был одинаковым — 8,1 и 8,1% соответственно [238].

Второе исследование EINSTEIN — Pulmonary Embolism — оценивало изолированный прием ривароксабана у 4832 пациентов с ТЭЛА как в сочетании с ТГВ, так и без него [214, 240, 256]. В результате отмечено, что частота рецидивов ВТЭО в группе ривароксабана составила 2,1%, в группе варфаринотерапии — 1,8%. Частота развития тяжелых и клинически значимых нетяжелых кровотечений наблюдалась у 10,3% в группе ривароксабана и 11,4% — варфаринотерапии.

Третье исследование, EINSTEIN — EXTENSION, целью которого была оценка продленной терапии ривароксабаном в сравнении с плацебо, выявило, что частота рецидива ВТЭО на фоне приема ривароксабана составила 1,3 против 7,1% на фоне приема плацебо ($p < 0,001$). Большие кровотечения отмечены у 0,7% пациентов группы ривароксабана и ни у одного пациента группы плацебо ($p = 0,11$). Клинически значимые кровотечения увеличились с 1,2% в группе плацебо до 5,4% у пациентов, принимавших ривароксабан [62, 240].

Дополнительное исследование у пациентов с рецидивом ВТЭО — EINSTEIN PE DTV показало высокую эффективность и безопасность ривароксабана в сравнении с варфарином. Частота рецидива ВТЭО при приеме ривароксабана составила 1,4 против 3,1% случаев при терапии эноксапарином натрия и АВК. Частота массивных кровотечений составила 1,7% случаев при терапии эноксапарином натрия и АВК против 0,9% случаев при использовании ривароксабана [240].

Наиболее объективное сравнение ривароксабана и варфарина среди мировых клинических исследований на сегодняшний день представляют данные наблюдения XALIA, включившего 5142 пациентов [277].

В отличие от исследования EINSTEIN, испытание XALIA подразумевает назначение ривароксабана лечащим врачом в условиях реальной клинической практики без предварительного применения НМГ. В результате такого анализа была продемонстрирована неменьшая безопасность по частоте больших кровотечений (0,8% случаев при приеме ривароксабана против 2,1% — варфарин) и по частоте рецидива ВТЭО (1,4 против 2,3% соответственно). Частота летальности от всех причин составила 0,4% случаев при приеме ривароксабана и 3,4% — варфарина. При сравнении сроков пребывания пациентов в стационаре отмечено достоверное уменьшение количества койко-дней при приеме ривароксабана (4,8 сут против 7,5 сут при приеме варфарина) [277].

Высокий риск развития ВТЭО встречается у пациентов с активными формами рака, инфарктом миокарда, острым нарушением мозгового кровообращения. Все это на фоне старческого возраста, курсов химиотерапии, длительной иммобилизации еще в большей степени

увеличивает риск венозного тромбоэмболизма. Это было поводом к исследованию MAGELLAN, целью которого была оценка эффективности и безопасности ривароксабана в течение 35 дней по сравнению с 10-дневным курсом эноксапарина натрия и последующим использованием плацебо у пациентов с остро развившимся заболеванием [202].

Критериями оценки являлась, во-первых, частота проксимального венозного тромбоза без клинических проявлений и с клиническими проявлениями в течение 10 дней, которая в обеих группах составила 2,7%. Во-вторых, частота развития таких неблагоприятных исходов через 35 дней выявлена у 4,4 и 5,7% в группе ривароксабана и эноксапарина натрия соответственно. В-третьих, частота развития тяжелых и клинически значимых нетяжелых кровотечений в течение 10 дней составила 2,8 и 1,2%, а в течение 35 дней — 4,1 и 1,7% в группе ривароксабана и эноксапарина натрия соответственно [202]. Таким образом, ривароксабан по эффективности не уступает эноксапарину натрия в стандартной 10-дневной профилактике венозного тромбоэмболизма, причем его эффективность при длительном курсе в течение 35 дней выше, но сопровождается увеличением риска клинически значимых кровотечений.

К настоящему моменту также опубликованы данные исследования EINSTEIN CHOICE, в котором оценивались эффективность и безопасность продленного применения ривароксабана в дозе 10 и 20 мг и ацетилсалициловой кислоты в дозе 100 мг у пациентов, завершивших стандартный курс АКТ длительностью 6–12 мес [278]. В исследование было включено 3365 пациентов. За первичную конечную точку были приняты симптоматические и инструментально подтвержденные эпизоды ВТЭО. По результатам исследования, у пациентов, принимавших ривароксабан по 10 мг, частота ВТЭО отмечена в 1,2% случаев, по 20 мг — 1,5% случаев, у принимавших ацетилсалициловую кислоту — 4,1% случаев. Частота больших кровотечений составила 0,5; 0,4 и 0,3% случаев в группах ривароксабана 20, 10 мг и ацетилсалициловой кислоты соответственно, а частота больших и клинически значимых кровотечений — 2,75; 2,0 и 1,8% соответственно. Также были получены данные о снижении риска возникновения других сердечно-сосудистых осложнений (инсульта, острого инфаркта миокарда, системной эмболии) на фоне приема обеих дозировок ривароксабана (1,7% — для 20 мг, 1,6% — для 10 мг против 5,0% для ацетилсалициловой кислоты). Анализ результатов исследования EINSTEIN CHOICE показал, что ривароксабан в дозе 10 и 20 мг имеет большую эффективность в уменьшении риска рецидива ВТЭО в сравнении с ацетилсалициловой

кислотой при одинаковой частоте больших и клинически значимых кровотечений. Следует отметить, что, по результатам данного РКИ, доза 10 мг ривароксабана приводит к снижению частоты клинически значимых кровотечений (2,0 против 2,75%) и могла бы стать удачным решением пролонгированной профилактики ВТЭО. Однако на данный момент отсутствуют официальные показания у ривароксабана в дозе 10 мг для вторичной профилактики ВТЭО, поэтому его применение у данной категории пациентов противоречит инструкции.

В отечественной литературе встречаются данные по лечению ТГВ ривароксабаном в клинической практике. Так, например, анализ результатов лечения 35 пациентов с идиопатическим ТГВ ривароксабаном, проведенный А.В. Варданяном, показывает отсутствие ретромбозов и геморрагических осложнений [64]. Полная реканализация отмечена у 9 (25,7%) пациентов, частичная — у 25 (71,4%), причем на амбулаторном этапе из 35 человек 29 (82,8%) были переведены с АВК на ривароксабан ввиду развившихся геморрагических осложнений.

Как отмечают И.В. Счастливцев и соавт., рецидив венозного тромбоза возник у 1 (3,3%) пациента на фоне приема варфарина [146]. Частота геморрагических осложнений у больных, принимавших ривароксабан, составила 13,3%, на фоне варфаринотерапии — 20%. Авторы указывают, что сроки пребывания пациентов, принимающих ривароксабан, меньше, чем при варфаринотерапии ($7,6 \pm 2,9$ против $10,2 \pm 3,4$ дня; $p < 0,0001$) [74, 75]. В другом исследовании И.В. Счастливцев и соавт. провели сравнение данных вариантов АКТ у пациентов с имплантированным КФ [146, 147]. По результатам работы, рецидив заболевания не выявлен ни в одном случае, а частота геморрагических осложнений составила 20% в группе пациентов на АВК и 13,3% — в группе ривароксабана.

Е.П. Кривошеков и соавт. при оценке эффективности ривароксабана у 65 пациентов не наблюдали ни одного рецидива ТГВ и только 10,8% малых и значимых кровотечений [48, 49].

Х.М. Кургиян и соавт. указали на эффективность ривароксабана у онкологических пациентов с ТГВ на фоне химиотерапии и терапии глюкокортикоидами [51].

П.Г. Онучин и соавт. [68] при тромболизисе урокиназой с последующим назначением различных вариантов АКТ не зафиксировали ни одного кровотечения в течение 1 года у пациентов, принимавших ривароксабан. Все кровотечения отмечены при приеме варфарина и НМГ.

В.В. Сорока и соавт. провели сравнение эффективности купирования системной воспалительной реакции у пациентов с ТГВ при использовании АВК и ривароксабана [27]. Результаты исследования показали,

что в двух группах происходит снижение показателей системной воспалительной реакции на 4-й день, но сохранение данного результата на 7-й день наблюдается только у пациентов, принимавших ривароксабан.

М.В. Хруслов исследовал качество АКТ у пожилых пациентов, при лечении которых использовали ривароксабан и варфарин [134]. Автор отметил отсутствие рецидивов заболевания в группе ривароксабана и наличие 11,5% случаев рецидива ВТЭО у пациентов при варфаринотерапии. Частота геморрагических осложнений на ривароксабана составила 20,8%, а на варфарине — 46,2% случаев. Следовательно, у пациентов пожилого возраста применение ривароксабана предпочтительнее использования АВК.

Из приведенных работ видно, что в литературе отсутствуют сведения по эффективности антикоагуляции с позиции лизиса или фиксации тромба, сроков наступления реканализации, частоты нежелательных явлений АКТ и их влияния на уровень КЖ.

Следующим представителем прямых таблетированных антикоагулянтов является дабигатрана этексилат — прямой ингибитор IIa-фактора (тромбина) [19, 25, 28]. Период полувыведения — 8 ч при однократном приеме, а при регулярном приеме — от 12 до 17 ч, что позволяет принимать данный препарат 1–2 раза в сутки. Выводится преимущественно почками (80%) и желчью (20%). Схема дозирования предусматривает прием парентеральных антикоагулянтов 5 дней, после чего с 6-го дня — дабигатрана этексилат по 150 мг 2 раза в сутки. Антикоагулянт не требует регулярного мониторинга показателей коагулограммы, состояние гипокоагуляции можно оценить путем измерения тромбинового времени (ТВ), что может быть использовано при кровотечении, вызванном передозировкой препарата [171]. У пациентов с почечной недостаточностью при клиренсе креатинина <30 мл/мин дабигатрана этексилат противопоказан.

Эффективность и безопасность дабигатрана этексилата изучались в четырех крупных мировых исследованиях: RE-COVER, RE-COVER II, RE-MEDY, RE-SONATE, включивших 9732 пациента [154, 203, 268].

Цель исследования RE-COVER/RE-COVER II — сравнить эффективность дабигатрана этексилата в дозе 150 мг 2 раза в сутки и варфарина у пациентов с острым ТГВ и/или ТЭЛА в течение 6 мес. Первичная конечная точка эффективности — клинически выраженные рецидивы заболевания и фатальные ВТЭО, которые составили в группе дабигатрана этексилата 2,4%, в группе варфарина — 2,1%. В исследовании RE-COVER II данные показатели были 2,3 и 2,2% соответственно. Частота больших кровотечений в обеих группах была низкой и достоверно не различалась (1,6 и 1,9% соответственно).

Продленная профилактика рецидивов ТГВ и/или ТЭЛА проведена в исследованиях RE-MEDY, RE-SONATE [181, 203]. Исследование RE-SONATE продемонстрировало снижение риска рецидива ВТЭО на 92% на фоне терапии дабигатраном в сравнении с плацебо. Целью исследования RE-MEDY была оценка эффективности и безопасности дабигатрана этексилата в сравнении с варфарином для продленной профилактики ТГВ/ТЭЛА до 36 мес. Рецидивы ВТЭО наблюдались в 1,8% случаев на дабигатране и в 1,3% случаев — на варфарине. Частота больших кровотечений составила 0,9% на дабигатране против 1,8% на варфарине, а всех кровотечений — 19,9 против 26,2% соответственно [154, 181, 203]. Следовательно, проведенные исследования показали, что дабигатрана этексилат не менее эффективен, чем варфарин, для профилактики рецидивов заболевания и более безопасен в развитии геморрагических осложнений.

В российской клинической практике на данный момент встречается несколько исследований, посвященных дабигатрану этексилату.

Б.С. Суковатых и соавт. провели исследование, целью которого была оптимизация АКТ у больных ТГВ без сочетания или в сочетании с гемодинамически стабильной ТЭЛА в течение 6 мес [71, 148]. Рецидив заболевания отмечен в 4% случаев в группе дабигатрана этексилата, в группе варфарина рецидивов не было. Геморрагические осложнения отмечены у 20% пациентов на варфарине и 16% пациентов на дабигатране.

Е.Ю. Солдатский и соавт. сравнили эффективность и безопасность терапии АВК с дабигатраном и ривароксабаном при лечении пациентов с ВТЭО [279]. В исследование было включено 95 пациентов с ВТЭО. Во всех группах стартовая АКТ проводилась НФГ в течение 5 дней с дальнейшим приемом на 6-месячный курс пероральных антикоагулянтов: 1-я группа (35 пациентов) принимала варфарин, 2-я группа (30 пациентов) — дабигатрана этексилат и 3-я группа (30 пациентов) — ривароксабан. Рецидив ВТЭО наблюдался только у двух пациентов (5,7% случаев) на варфарине. Геморрагические осложнения в 1-й группе наблюдались у 8 (22,6%) пациентов, во 2-й группе — у 3 (10%) и в 3-й группе — у 2 (6,7%) пациентов. После окончания лечения полная степень реканализации наблюдалась у 13 (37,1%) пациентов на варфарине, у 15 (50%) — на дабигатране и 14 (46,7%) — на ривароксабане. Таким образом, авторы сделали вывод, что ривароксабан и дабигатрана этексилат превосходят по эффективности и безопасности варфарин при лечении пациентов с ВТЭО. Достоверных отличий между прямыми пероральными антикоагулянтами не обнаружено.

А.С. Петриков и соавт. изучили применение прямого ингибитора тромбина при лечении ТГВ у пациентов с тромбофилией [280]. В проспективное сравнительное исследование вошло 183 пациента с ТГВ и ТЭЛА с установленной тромбофилией. Авторами отмечено за 6 мес АКТ 2,7% случаев рецидива ВТЭО при использовании дабигатрана этексилата и 6,3% случая — при использовании АВК. Клинически значимые кровотечения встречались в 2,7% случаев на дабигатране и в 7,9% — на варфарине. Следует отметить, что на дабигатране наблюдалось только кишечное кровотечение, тогда как на варфарине спектр геморрагических осложнений был достаточно разнообразным (носовое — 1,6%, маточное — 2,4%, желудочное — 0,8%, мочевоe — 3,1% случаев). Полученные результаты согласуются с данными РКИ RE-COVER/RE-COVER II и свидетельствуют о сопоставимом риске развития клинически значимых кровотечений и ВТЭО у пациентов с тромбофилиями.

Несмотря на одинаковые показатели эффективности и безопасности, дабигатрана этексилат, как и другие современные пероральные антикоагулянты, оказывается в более выгодном положении в сравнении с варфарином и не требует подбора дозы препарата.

К антикоагулянтам прямого действия группы ингибирующего фактора свертывания Ха относится апиксабан. Период полувыведения у апиксабана, так же как и ривароксабана, составляет 6–9 ч. В отличие от ривароксабана, биодоступность которого для дозы 10 мг составляет 80–100% (для дозы 20 мг — 66%), биодоступность апиксабана меньше и составляет 50% при его применении в дозе 10 мг. Ривароксабан выводится преимущественно почками (65%) и с калом (около 35%). Почечный клиренс апиксабана составляет только 27%, и его выведение происходит преимущественно через желудочно-кишечный тракт. Именно поэтому применение апиксабана наиболее оправдано у пациентов с нарушением функций почек [182, 185]. Коррекции дозы при почечной недостаточности не предусмотрено. Апиксабан и ривароксабан противопоказаны при клиренсе креатинина <15 мл/мин. Характеристика оральных антикоагулянтов представлена в табл. 4.1.

Схема приема апиксабана с самого начала лечения или при переходе с парентеральных антикоагулянтов в первые 48 ч от начала терапии предусматривает прием 10 мг 2 раза в сутки в первые 7 дней. Затем 5 мг 2 раза в сутки в течение 6 мес, после чего по 2,5 мг 2 раза в сутки.

Для оценки эффективности и безопасности лечения пациентов с ТГВ и ТЭЛА проведено исследование AMPLIFY. РКИ включало 2691 пациента, которым назначен апиксабан по 10 мг 2 раза в сутки

Таблица 4.1

Характеристика пероральных антикоагулянтов

Параметр	Ривароксабан	Дабигатрана этексилат	Апиксабан
Точка приложения	Фактор Ха	Фактор II (тромбин)	Фактор Ха
Пролекарство	Нет	Да	Нет
Биодоступность	66	6,5	50
Дозирование	1 раз в сутки	2 раза в сутки	2 раза в сутки
Прием с пищей	Увеличение биодоступности на 39% при приеме с пищей	Не влияет на биодоступность, время достижения C_{max} возрастает на 2 ч	Не влияет на биодоступность и C_{max}
T_{max} , ч	2–4	0,5–2	3–4
Период полувыведения, ч	5–9 у молодых, 11–13 у пожилых	12–14	12
Пути выведения	Почки/печень	Преимущественно почки	Почки/кишечник
Почечный клиренс, %	35	80	27
Лекарственные взаимодействия	CYP3A4 и P-gp	P-gp	CYP3A4 и P-gp

в течение 7 дней, затем по 5 мг 2 раза в сутки в течение 6 мес. Группой контроля были 2704 пациента, принимавших НМГ в дозе 1 мг/кг подкожно 2 раза в сутки в течение 5 дней с последующим подбором дозы варфарина в течение 6 мес [238]. По показателю частоты рецидива ВТЭО группа апиксабана сопоставима с аналогичным показателем в группе НМГ и варфарина (2,3 против 2,7% случаев). При использовании апиксабана по сравнению с варфаринотерапией реже возникали большие кровотечения (0,6 против 1,8% случаев). По показателю общей частоты больших и клинически значимых небольших геморрагических осложнений апиксабан также превосходил варфаринотерапию (4,3 против 9,7% случаев).

В рамках исследования AMPLIFY Extension была проведена оценка эффективности апиксабана при длительном лечении ТГВ в сравнении с плацебо [240]. РКИ включало 2486 пациентов, которые получали апиксабан в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки, 5 мг 2 раза в сутки и плацебо в течение 1 года. Выявлено, что частота больших кровотечений на фоне приема апиксабана не отличается от плацебо. Частота ВТЭО у пациентов, принимавших апиксабан в лечебной и профилактической

дозе, было меньше, чем в группе плацебо (3,8 и 4,2 против 11,6% соответственно). Большие кровотечения наблюдались в группе апиксабана 2,5 мг с частотой 0,2%, в группе апиксабана 5 мг — с частотой 0,1% и в группе плацебо — 0,5% случаев. Клинически значимые небольшие кровотечения отмечены у 2,3% пациентов, получавших плацебо, 3% пациентов на апиксабане 2,5 мг и у 4,2% пациентов, получавших апиксабан по 5 мг.

Таким образом, исследование AMPLIFY показало, что терапия апиксабаном не менее эффективна, чем варфаринотерапия, и сопровождается меньшей частотой геморрагических осложнений.

В 2013 г. исследовательская группа Edoxaban Hokusai-VTE Study опубликовала результаты применения другого ингибитора Ха-фактора — эдоксабана[®] в сравнении с варфарином [192, 264]. Биодоступность эдоксабана[®] составляет 62%. Период полураспада — около 5–11 ч. Выводится препарат почками (50%) и с калом (50%) [167].

В исследование Hokusai-VTE вошло 8240 пациентов, которые после начального лечения гепарином были рандомизированы в группу эдоксабана[®] (60 мг 1 раз в сутки) или группу варфарина. По первичной точке эффективности (рецидив заболевания, большое или клинически значимое небольшое кровотечение) эдоксабан[®] не уступал варфарину (3,2 и 3,5% случаев соответственно). В группе пациентов, принимавших эдоксабан[®], отмечалось меньшее количество кровотечений в сравнении с варфаринотерапией (8,5 против 10,3% случаев) [172, 192, 263].

Учитывая возможные риски возникновения геморрагических осложнений, проводятся исследования по разработке антидотов для пероральных антикоагулянтов. Антидотами для варфарина являются менадион (витамин K₃) и фитоменадион (витамин K₁), однако их действие наступает через 24 ч после внутривенного введения [105, 170]. Быстрый, но временный эффект дает введение эптакога альфа [активированного], рекомбинантного фактора VIIa (NovoSeven) или свежемороженой плазмы [236]. Когда переливание плазмы неэффективно, применяют концентрат протромбинового комплекса в сочетании с витамином K.

В литературе встречаются единичные наблюдения по применению концентрата протромбинового комплекса, NovoSeven или свежемороженой плазмы при кровотечениях, вызванных прямыми таблетированными антикоагулянтами. Гемодиализ является лучшим методом для удаления дабигатрана этексилата, но данная процедура требует времени, которого в экстренных ситуациях при больших кровотечениях недостаточно. Именно поэтому на сегодняшний день проходят испытания

антидоты к прямым пероральным антикоагулянтам: ривароксабану, апиксабану, эдоксабану[®] и дабигатрану этексилату. Стратегия разработки антидотов для антикоагулянтов основана на использовании модифицированных белков коагуляционного каскада, малых синтетических молекул и моноклональных антител.

Для дабигатрана этексилата это препарат Idarucimab, который является рекомбинантным моноклональным антителом, связывающим Fab-фрагментом (Fragment antigen binding) прямой ингибитор тромбина [153, 217]. Fab-фрагмент обладает в 350 раз большим сродством к дабигатрану этексилату, чем при взаимодействии с тромбином. В испытаниях Idarucimab I фазы включено 110 добровольцев, которые принимали антидот в возрастающих дозах — от 20 мг до 8 г. Во II фазе исследования 35 волонтера получали дабигатрана этексилат по 220 мг 2 раза в сутки в течение 4 дней с последующей инфузией антидота в дозе 1, 2, или 4 г за 5 мин. По результатам исследования, препарат хорошо переносился и тесты свертывания были нормализованы сразу после вливания антидота. В 2014 г. начата III фаза исследования Idarucimab. Антидот применяют в дозе 5 г у пациентов с угрожающими для жизни кровотечениями и у пациентов, которым предстоит экстренная хирургическая операция. Также в литературе встречаются сообщения, что около 15% здоровых людей имеют естественные антитела, связывающиеся в месте действия Fab-фрагмента. Эти анти-Fab-антитела вместе с дабигатраном и Idarucimab не смогут фильтроваться почками, так как они слишком велики. Это создает проблему в резистентности к приему дабигатрана этексилата [155, 216].

Антидотом для дабигатрана этексилата находился на этапе испытаний на мышах модифицированный тромбин (γ T-S195A-IIa). В процессе модификации активный участок тромбина (S195A-IIa) был заменен производным трипсина, который является антагонистом дабигатрана этексилата. Данный антидот, так же как и Idarucimab, обладает иммуногенными свойствами, и результатов клинических испытаний не получено [182].

Также для НМГ и всех прямых таблетированных антикоагулянтов проходит испытание антидота Aripazine (PER977) [156]. На модели крыс при введении прямых пероральных антикоагулянтов показано уменьшение кровотечений на 90%. *In vitro* установлено отсутствие серьезных взаимодействий антидота с альбумином и факторами свертывания.

Для ривароксабана, апиксабана, эдоксабана[®] исследуется антидот андексанет альфа[®] [162, 168]. Препарат является модифицированным белком Ха-фактора свертывания (rFXa, PRT064445, Annexa TM-A), в котором

в молекуле аминокислота серин заменена аланином. Такая модификация позволяет молекуле связываться с прямыми ингибиторами фактора Ха и комплексом «гепарин—антитромбин». Однако для НМГ и НФГ андексанет альфа является частичным противоядием, так как он воздействует только на фактор Ха и не влияет на фактор Па. Первые результаты исследований продемонстрировали снижение активности ривароксабана на 53%, апиксабана — на 65–91%. Анализ III фазы испытаний показал, что для ингибирования ривароксабана и апиксабана необходимы различные дозировки антидота (400 мг для апиксабана и 800 мг для ривароксабана). Нерешенным остается вопрос иммуногенности, так как структурно модифицированные белки могут выработать антитела, которые приведут к аутоиммунному снижению уровня фактора Ха.

Таким образом, создание антидотов к прямым таблетированным антикоагулянтам может снизить риски кровотечений у пациентов с травмой, инфарктом, инсультом, в том числе у больных, которым предстоит оперативное лечение или тромболизис. Алгоритм лечения кровотечений при использовании прямых таблетированных антикоагулянтов представлен на рис. 4.1.

Для того чтобы избежать геморрагических осложнений при плановых хирургических вмешательствах, необходимо своевременно отменить антикоагулянт. Время последнего приема пероральных антикоагулянтов в зависимости от клиренса креатинина и риска кровотечений представлено в табл. 4.2.

В реальной клинической практике оправдано проведение фиброгастродуоденоскопии; при выявлении острой и обострения хронической

Таблица 4.2

**Время последнего приема пероральных антикоагулянтов
перед плановым хирургическим вмешательством
в зависимости от функций почек и риска кровотечений**

Клиренс креатинина	Дабигатрана этексилат		Апиксабан		Ривароксабан	
	риск кровотечений					
	низкий	высокий	низкий	высокий	низкий	высокий
≥80 мл/мин	≥24 ч	≥48 ч	≥24 ч	≥48 ч	≥24 ч	≥48 ч
50–80 мл/мин	≥36 ч	≥72 ч	≥24 ч	≥48 ч	≥24 ч	≥48 ч
30–50 мл/мин	≥48 ч	≥96 ч	≥24 ч	≥48 ч	≥24 ч	≥48 ч
15–30 мл/мин	Противопоказан		≥36 ч	≥48 ч	≥36 ч	≥48 ч
<15 мл/мин	Противопоказан		Противопоказан		Противопоказан	

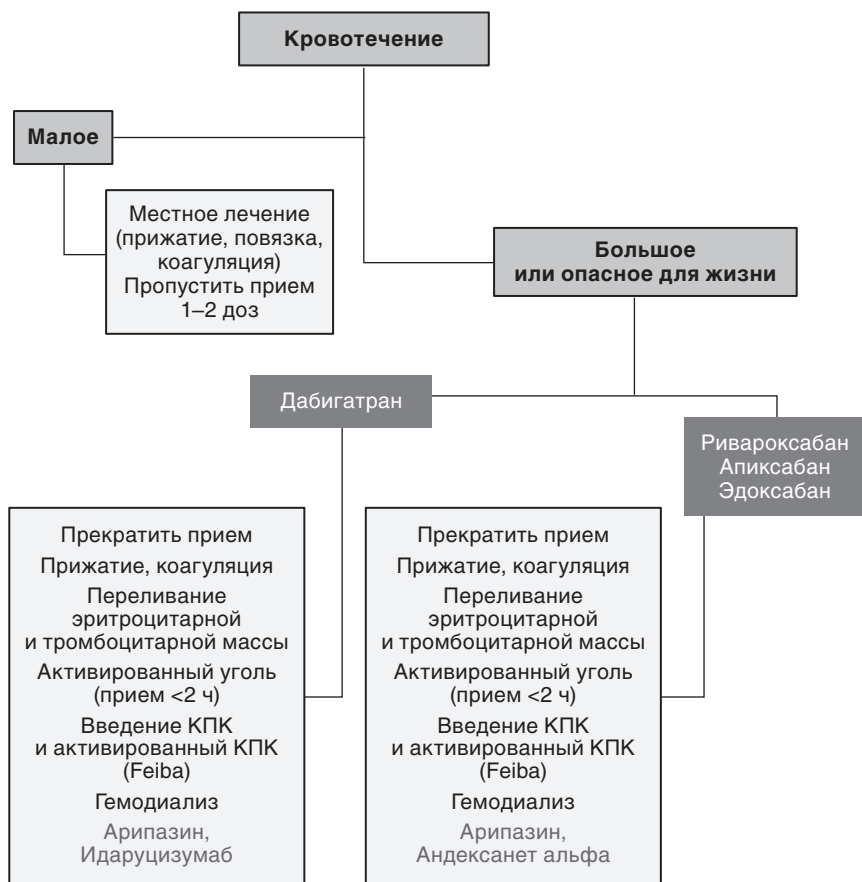


Рис. 4.1. Алгоритм лечения кровотечений при использовании прямых пероральных антикоагулянтов

патологии необходимо назначать ингибиторы протонного насоса с последующим контролем. Выполнение данных рекомендаций позволяет снизить частоту кровотечений из желудочно-кишечного тракта [105, 143].

Также важным вопросом при использовании оральных антикоагулянтов является алгоритм перехода с одного антикоагулянта на другой (табл. 4.3).

Таким образом, РКИ представленных выше препаратов ставят основную задачу — создание эффективного и безопасного антикоагулянта,

Таблица 4.3

Варианты смены антикоагулянтной терапии при лечении тромбоза глубоких вен нижних конечностей

Переход	Ривароксабан	Дабигатрана этексилат	Апиксабан
С АВК на НОАК	Следует прекратить лечение АВК и начать прием ривароксабана при МНО $\leq 2,5$	Следует прекратить лечение АВК и начать прием дабигатрана этексилата при МНО $\leq 2,0$	Следует прекратить лечение АВК и начать прием апиксабана при МНО $\leq 2,0$
С НМГ/НФГ на НОАК	Следует принять ривароксабан за 0–2 ч до времени следующего планового парентерального введения НМГ или в момент прекращения непрерывного введения НФГ	Первая доза НОАК назначается вместо НМГ за 0–2 ч перед сроком очередной инъекции НМГ или в момент прекращения непрерывного введения НФГ	Прием апиксабана проводится в момент следующего запланированного приема НМГ/НФГ
С НОАК на АВК	Необходимо одновременно прекратить АВК, пока МНО не достигнет $\geq 2,0$. Во время одновременного приема ривароксабана и АВК МНО должно определяться не ранее чем через 24 ч после предыдущего приема, но до приема следующей дозы НОАК	При клиренсе креатинина ≥ 50 мл/мин применение АВК возможно за 3 дня, а при клиренсе креатинина 30–50 мл/мин — за 2 дня до отмены НОАК	Следует продолжать терапию НОАК в течение 48 ч после приема первой дозы АВК. Через 48 ч — контроль МНО перед приемом следующей дозы апиксабана. При достижении МНО $\geq 2,0$ прием НОАК следует прекратить
С НОАК на НМГ/НФГ	Следует отменить ривароксабан и ввести первую дозу НМГ/НФГ в тот момент, когда нужно принять следующую дозу ривароксабана	Парентеральное применение НМГ/НФГ следует начинать через 12 ч после приема последней дозы дабигатрана этексилата	Прием НМГ/НФГ проводится в момент следующего запланированного приема апиксабана

основным аргументом которого является оценка частоты рецидива и геморрагических осложнений. Исследований по эффективности НОАК в реальной клинической практике мало, а среди имеющихся присутствуют строгие рамки критериев включения и исключения. В литературе практически отсутствуют сведения по ультразвуковому характеру лизиса флотирующей части тромба, срокам его фиксации, степени реканализации при использовании различных средств антикоагуляции, что является объективным критерием эффективного лечения. В связи с этим возникает необходимость в рассмотрении этого вопроса в совокупности с частотой ретромбозов и геморрагических осложнений, которые встречаются на амбулаторном этапе ведения пациентов с ТГВ.

В исследование, которое выполнялось на кафедре сердечно-сосудистой, рентгеноэндоваскулярной, оперативной хирургии и топографической анатомии Рязанского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова, было включено 170 пациентов с ТГВ. Всем больным выполнялось только консервативное лечение.

Мужчин было 103 (60,58%), женщин 67 (39,42%). Возраст больных — от 19 до 81 года, средний возраст составил $57,83 \pm 13,3$ года.

В зависимости от варианта АКТ больные были разделены на 3 группы (рис. 4.2).

1-я группа пациентов принимала ривароксабан в дозе 15 мг 2 раза в сутки в течение 3 нед, затем по 20 мг 1 раз в сутки (48 человек).

2-я группа принимала НМГ (эноксапарин натрия в дозе 1 мг/кг) 2 раза в сутки подкожно 8–10 дней с подбором дозы варфарина, начиная с 24–48 ч от момента госпитализации (73 человека).



Рис. 4.2. Распределение пациентов по группам

3-я группа принимала НМГ 8–10 дней с последующим приемом ривароксабана в дозе 15 мг 2 раза в сутки до 3 нед с момента госпитализации, затем по 20 мг 1 раз в сутки (49 человек).

Исследование носило неинтервенционный характер, выбор варианта АКТ определялся лечащим врачом с учетом возможностей и желания пациента.

Группы были сопоставимы по возрасту, сопутствующим заболеваниям, степени выполнения рекомендаций врача (табл. 4.4, 4.5).

Таблица 4.4

Распределение больных по группам, полу и возрасту

Вариант АКТ	Больные		Средний возраст ($M \pm m$)
	мужчины	женщины	
1-я группа: ривароксабан ($n = 48$)	60,4%	39,6%	56,2 $\pm$ 13,9
2-я группа: НМГ + варфарин ($n = 73$)	63,1%	36,9%	57,6 $\pm$ 14,01
3-я группа: НМГ + ривароксабан ($n = 49$)	57,1%	42,9%	60,1 $\pm$ 10,9

Таблица 4.5

Распределение больных по группам и сопутствующим заболеваниям

Сопутствующие заболевания	Вариант АКТ		
	1-я группа: ривароксабан ($n = 48$)	2-я группа: НМГ + варфарин ($n = 73$)	3-я группа: НМГ + ривароксабан ($n = 49$)
Сердечно-сосудистые заболевания	43,8%	34,2%	38,8%
Заболевания дыхатель- ной системы	16,7%	13,7%	14,3%
Заболевания нервной системы	8,3%	4,1%	4,1%
Заболевания мочевыде- лительной системы	4,2%	4,1%	4%
Заболевания пищева- рительной системы	2%	2,7%	0%
Заболевания эндокрин- ной системы	12,5%	9,5%	12,5%

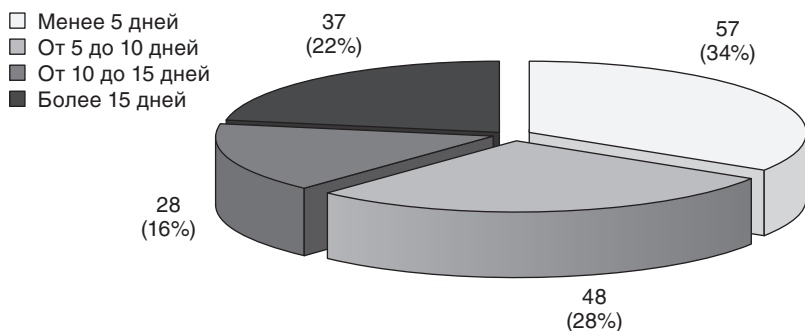


Рис. 4.3. Давность венозного тромбоза

Большое значение имеет давность заболевания, так как от этого могут зависеть эффективность и исход лечения, сроки пребывания в стационаре. Распределение пациентов по сроку венозного тромбоза представлено на рис. 4.3.

Критерием включения в исследование был клинически и инструментально верифицированный ТГВ.

Критерии исключения:

- клинические подозрения на ТЭЛА;
- хирургическая профилактика ТЭЛА при поступлении;
- проведенная тромболитическая терапия по поводу ТЭЛА;
- любые противопоказания к АКТ из-за высокого риска геморрагических осложнений.

Обязательный компонент лечебной тактики — применение нестероидных противовоспалительных препаратов в стационаре и флеботонизирующей терапии на амбулаторном этапе. Пациентам с флотирующим тромбом назначали строгий постельный режим с приподнятием пораженной конечности на шине Беллера, а пациентам с окклюзионной формой — дозированную ходьбу. Всем больным рекомендована эластическая компрессия нижних конечностей в форме эластических бинтов на стационарном этапе и компрессионного трикотажа (чулок) II класса компрессии — в амбулаторном периоде.

Также оценивались сроки пребывания больного в стационаре в зависимости от назначенного варианта антикоагуляции.

Нежелательные явления АКТ отмечались по частоте рецидива заболевания и геморрагических осложнений. Геморрагические осложнения разделены на 3 группы.

1. Большие — кровотечения, локализованные в значимых анатомических областях: полости черепа, полости перикарда, ретро-

перитонеальном пространстве, спинномозговом канале, суставной полости, потребовавшие гемотрансфузии или приведшие к летальному исходу.

2. Значимые — кровотечения, не соответствующие критериям большого, но потребовавшие временной отмены АКТ или внепланового обращения к врачу.
3. Малые — любое кровотечение, не соответствующее критериям первого и второго, не потребовавшее отмены АКТ или обращения к врачу.

Срок наблюдения за пациентами составил минимум 6 мес, а длительность лечения определялась степенью восстановления венозного русла, наличием факторов риска и соотношением пользы и риска от продленной АКТ.

При поступлении у всех пациентов в обязательном порядке проводили исследования на общий анализ крови и мочи. Из биохимических показателей определяли уровни креатинина, мочевины, ферментов печени [аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ)] в целях возможного выявления пациентов с почечной и печеночной недостаточностью.

Состояние коагуляции у всех пациентов определяли по таким показателям, как МНО, АЧТВ, ТВ. У пациентов, принимавших варфарин, также определяли время нахождения МНО в терапевтическом диапазоне в течение 6 мес по методу (индексу) F.R. Rosendaal с помощью формулы:

$$\text{индекс Rosendaal (\%)} = \frac{\text{количество дней с МНО от 2,0 до 3,0}}{\text{длительность наблюдения (180 дней)}} \times 100\%.$$

Основным инструментальным методом диагностики и оценки эффективности АКТ в работе было УЗДС вен нижних конечностей, которое выполнялось на аппарате ACUSON Cypress производства Siemens. Использовались конвексный низкочастотный датчик с частотой 5–7 МГц при визуализации подвздошного и кавадного сегментов и линейный датчик сменной частоты 7–13 МГц при локализации тромбов ниже паховой связки. При локализации тромбов выше пупартовой связки при ультразвуковом контроле, особенно в динамике, дополнительно назначали лекарственные средства, снижающие вздутие и газообразование в кишечнике (мезим, эспумизан, активированный уголь). Пациентам выполняли УЗДС при поступлении, на 4–5, 8–10, 12–14-й день и через 1, 3 и 6 мес.

В зависимости от ультразвуковой динамики тромба рассматривали следующие параметры.

1. Локализация проксимальной границы тромба. Для локализации венозного тромбоза в нижних конечностях была использована классификация LET (*Lower Extremity Thrombosis*), которая включает 4 класса:

- 1-й класс — тромбоз вен голени;
- 2-й класс — тромбоз ПкВ, СБВ и ГБВ;
- 3-й класс — тромбоз ОБВ и подвздошных вен;
- 4-й класс — тромбоз НПВ.

Данная классификация удобна, так как отражает клиническую картину заболевания, тактику хирургических методов профилактики при развитии ТЭЛА, длительность АКТ.

Распределение больных по классификации LET показывает, что 109 (64%) больных имеют тромботическое поражение в ОБВ и подвздошных венах (3-й класс), 46 (27%) — в ПкВ, СБВ и ГБВ (2-й класс), 8 (5%) — в венах голени (1-й класс) и 7 (4%) — в НПВ (4-й класс) (рис. 4.4).

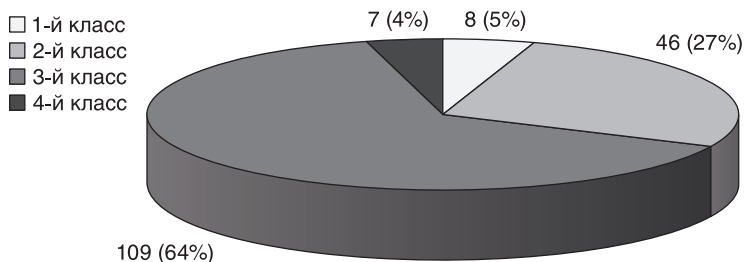


Рис. 4.4. Локализация венозного тромбоза по классификации Lower Extremity Thrombosis

2. Характер проксимальной части тромба: флотирующий, окклюзионный и пристеночный. В нашем исследовании 51% пациентов с флотирующими тромбами, 37% — с окклюзионной формой тромбоза и 12% — с пристеночной формой тромба (рис. 4.5). Значительное число пациентов с флотирующими тромбами позволяют провести оценку эффективности различных антикоагулянтов с позиции объективных количественных значений ее длины и диаметра.

3. Длина и диаметр флотирующей части тромба (рис. 4.6).

В зависимости от данных количественных характеристик, которые оценивали неоднократно в целях динамического наблюдения за процессами увеличения длины или, наоборот, лизиса и фиксации тромба, могла меняться лечебная тактика. При незначительном

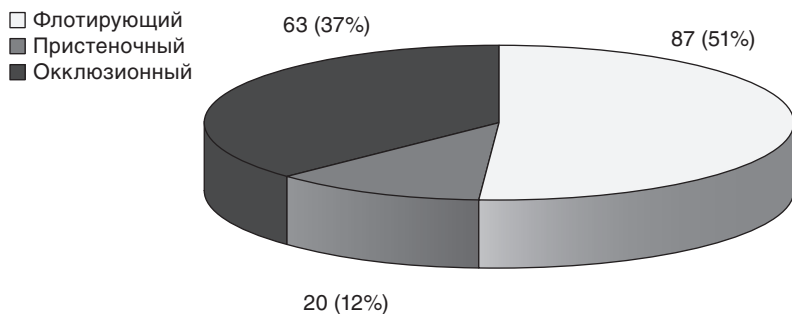


Рис. 4.5. Характер проксимальной части тромба

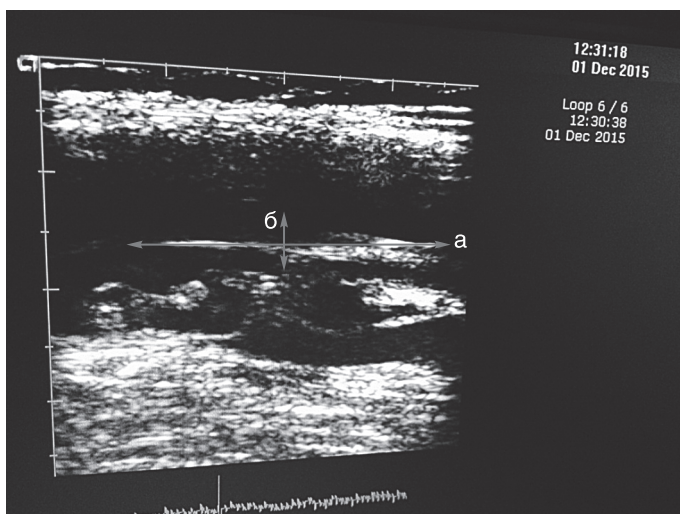


Рис. 4.6. Длина (а) и диаметр (б) флотирующего тромба

увеличении длины флотирующей части (<4 см) пациентов переводили на НМГ, когда нарастание длины тромба превышало 4 см или отсутствовала положительная динамика на фоне АКТ, проводилась хирургическая профилактика ТЭЛА (имплантация КФ). Всего в нашем исследовании имплантация КФ выполнена у 5 пациентов с флотирующими тромбами на фоне АКТ.

4. Сроки стабилизации флотирующих тромбов. У всех больных на амбулаторном этапе лечения определялись сроки и степень реканализации. За градацию степеней реканализации мы принимали

классификацию, предложенную Д.А. Чуриковым, А.И. Кириенко (2008) [139]:

- а) окклюзия — отсутствие любых признаков реканализации;
- б) слабая (начальная) — в вене регистрируются единичные, разобщенные потоки крови пристеночно и в просвете сосуда;
- в) средняя — регистрация разнонаправленных потоков крови, которые занимают до половины сечения просвета вены;
- г) хорошая — регистрируются внутрисосудистые структуры, которые расположены пристеночно и занимают менее $\frac{1}{3}$ сечения просвета вены;
- д) полная — отсутствие внутрисосудистых структур, восстановление изначального просвета сосуда.

Также при оценке степени реканализации проксимальной границы тромба отмечались сегменты вен, где наиболее быстро происходило восстановление их просвета в зависимости от назначенного антикоагулянта.

При невозможности визуализации проксимальной границы тромба, что встречается при его уровне выше пупартовой связки, выполнялась ретроградная илеокаваграфия путем чрескожной пункции подключичной вены. Флебография выполнялась на ангиографической системе Artis Zee Ceiling производства «Сименс АГ, Медикал Солюшенс» в отделении рентгенохирургических методов диагностики и лечения Рязанского областного клинического кардиологического диспансера (рис. 4.7).

При подозрении на ТЭЛА больным дополнительно выполняли электрокардиографию, рентгенографию или компьютерную томографию органов грудной клетки, ультразвуковое исследование камер сердца, ангиопульмонографию.

Дизайн исследования представлен на рис. 4.8.

Перед назначением антикоагулянта врачу необходимо решить ряд вопросов: возможен ли прием данного антикоагулянта с учетом факторов риска и сопутствующих заболеваний пациента? Возможен ли контроль приема антикоагулянта (МНО) по месту жительства и будет ли пациент его осуществлять? Как долго пациенту придется принимать препарат?

Для ответа на эти вопросы был проведен анализ причин развития ТГВ нижних конечностей у 170 пациентов в зависимости от сопутствующих заболеваний (сердечная недостаточность, онкологические, хронические легочные заболевания) и факторов риска (состояние после оперативного вмешательства, прием гормональных препаратов и др.).

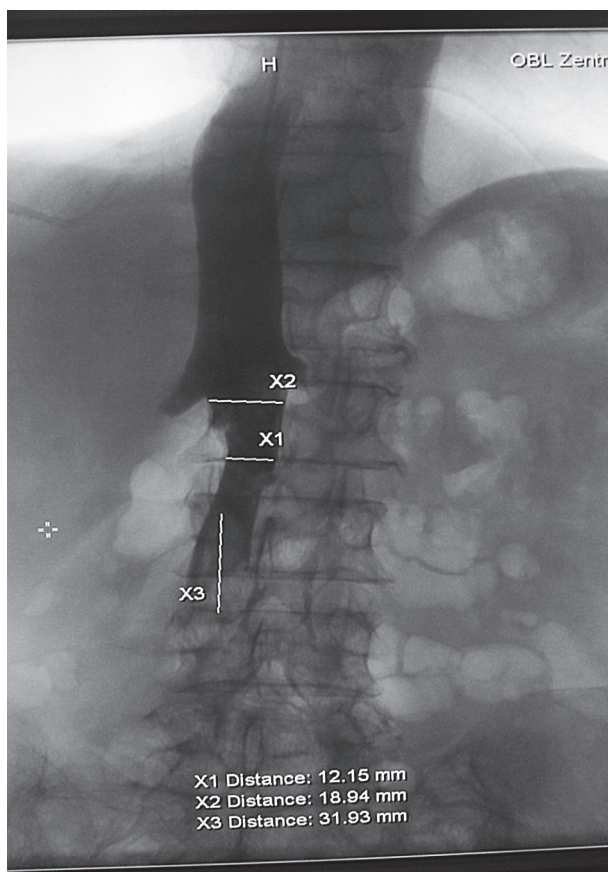


Рис. 4.7. Флебограмма флотирующего тромба в нижней полой вене

Чаше у пациентов с ТГВ имеют место сердечно-сосудистые заболевания:

- ишемическая болезнь сердца — 38,2%;
- гипертоническая болезнь — 33,5%;
- хроническая сердечная недостаточность — 31,2%;
- постинфарктный кардиосклероз — 11,3%;
- нарушения ритма сердца — 3,5%.

Заболевания дыхательной системы:

- бронхиальная астма — 8,2%;
- хроническая обструктивная болезнь легких — 6,5%.

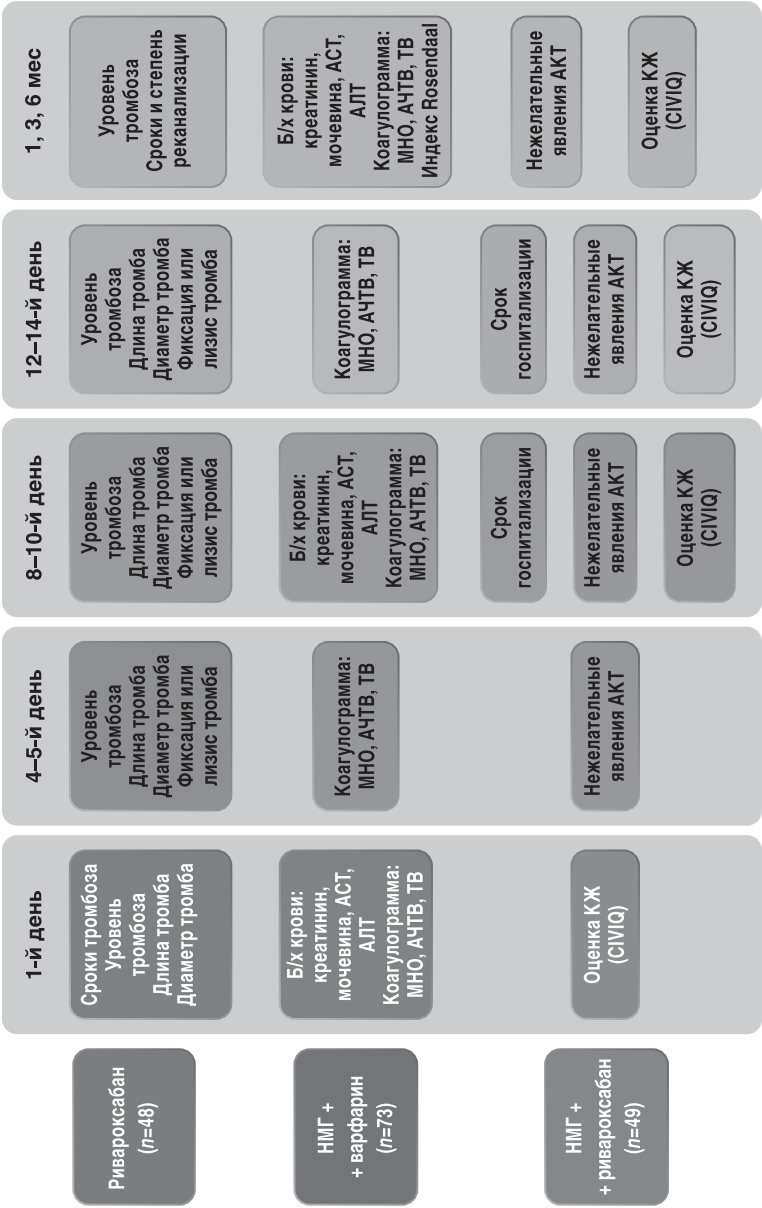


Рис. 4.8. Дизайн исследования

Неврологические расстройства:

- острое нарушение мозгового кровообращения — 4,1%;
- черепно-мозговая травма в анамнезе — 1,2%.

Заболевания мочевыделительной системы:

- пиелонефрит в стадии ремиссии — 2,4%;
- мочекаменная болезнь — 1,8%;
- доброкачественная гиперплазия предстательной железы — 0,6%.

Также среди сопутствующей патологии встречались:

- сахарный диабет — 11,2%;
- хронические облитерирующие заболевания артерий нижних конечностей — 2,4%;
- язвенная болезнь желудка вне обострения — 1,8%;
- психическое расстройство (шизофрения) — 0,6%.

Среди факторов риска наблюдались:

- эндопротезирование тазобедренного сустава, остеосинтез трубчатых костей — 17,1%;
- варикозное расширение подкожных вен нижних конечностей — 5,3%;
- онкологические заболевания — 3,5%;
- тромбозы подкожных вен в анамнезе — 2,9%;
- ПТБ — 2,9%;
- прием гормональных препаратов — 1,8%;
- антибактериальная терапия — 1,8%;
- ожирение — 1,8%.

Таким образом, подавляющее большинство (62,9%). ТГВ носило идиопатический характер. В нашем исследовании пациенты с идиопатическим ТГВ принимали антикоагулянты минимум 6 мес.

Наиболее часто встречаемыми симптомами являются отек и боль в нижних конечностях, что имеет высокую диагностическую значимость (табл. 4.6).

Данные симптомы служат первыми признаками настороженности пациента и причиной обращения за медицинской помощью. Именно клиническая картина нарушения венозного оттока из нижней

Таблица 4.6

Клиническая картина венозного тромбоза при поступлении в стационар

Симптомы	Отек	Боль	Цианоз	Судороги	Отсутствие симптомов
Абс.	164	115	22	19	6
Доля, %	96,5	67,6	12,9	11,2	3,5

конечности приводит к снижению КЖ пациентов с ТГВ, воздействуя как на физическое функционирование человека дома и в обществе, так и на его психологический статус.

Мы распределили пациентов по давности заболевания в исследуемых группах по двум клиническим признакам — отеку и боли в нижних конечностях (рис. 4.9–4.11). Отмечено, что количество пациентов с отеком постоянно при любой давности патологического процесса, а болевой синдром уменьшается во всех группах при увеличении срока заболевания, что обусловлено компенсаторной способностью венозных коллатералей. Сроки ТГВ играют важную роль в течении заболевания и могут отразиться на эффективности антикоагуляции и КЖ пациентов, потому что, если человек не испытывает боль в ногах, он может выполнять небольшую работу по дому, незначительные физические нагрузки и меньше переживать за свое состояние.

Для определения тактики лечения важно определение локализации и характера проксимальной границы тромба. Одним из главных компонентов длительности АКТ является протяженность венозного тромбоза. Согласно данным Российских клинических рекомендаций по диагностике, лечению и профилактике ВТЭО, при дистальном тромбозе длительность АКТ составляет 3 мес, а при проксимальном — 6 мес (без учета факторов риска).

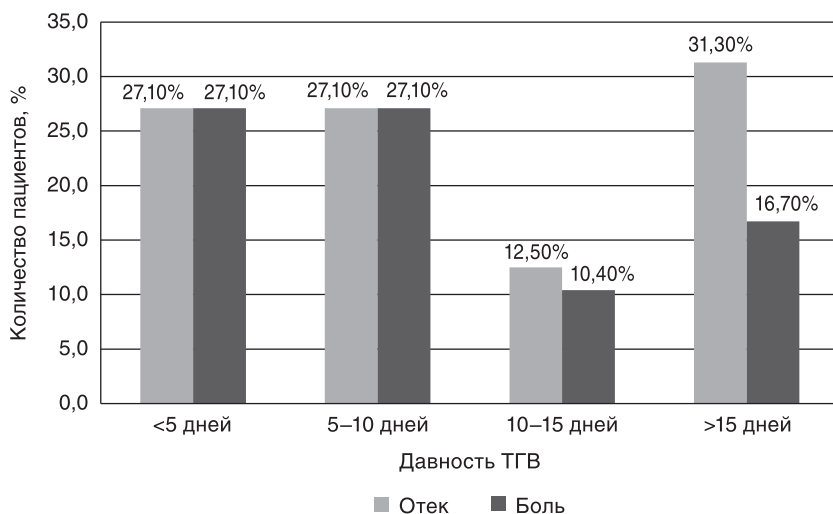


Рис. 4.9. Динамика отека и боли у пациентов 1-й группы при поступлении в зависимости от давности тромбоза глубоких вен

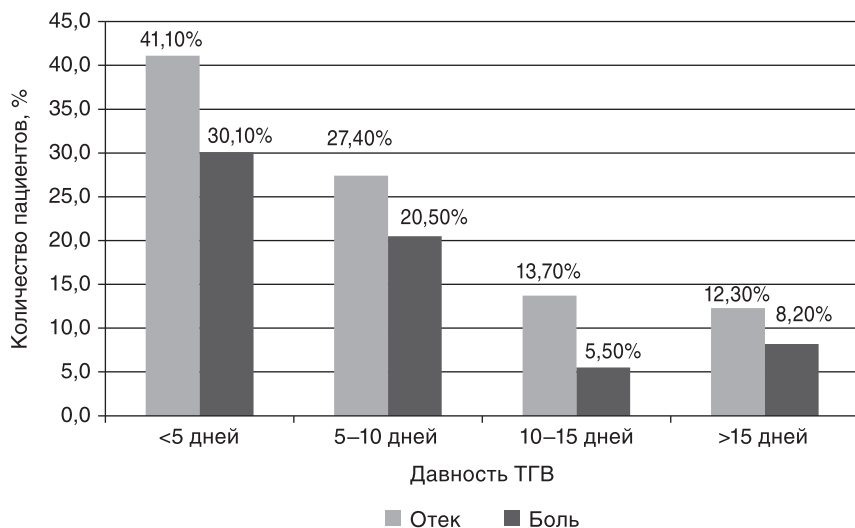


Рис. 4.10. Динамика отека и боли у пациентов 2-й группы при поступлении в зависимости от давности тромбоза глубоких вен

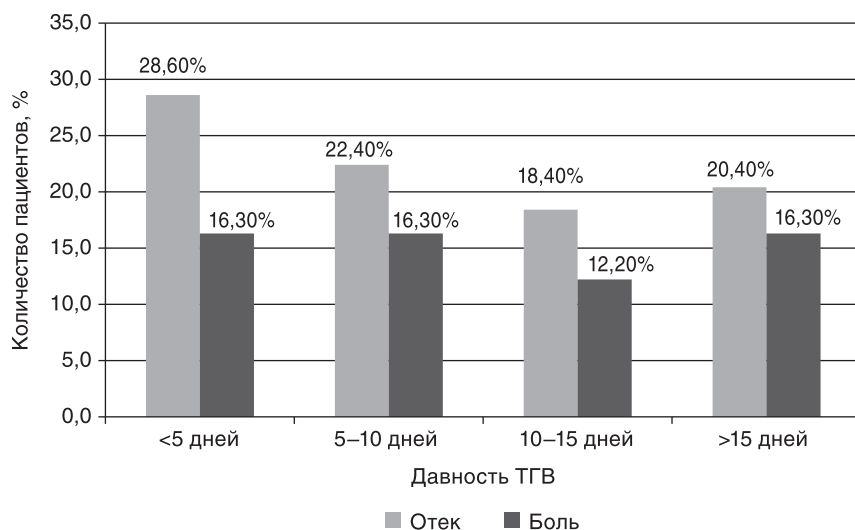


Рис. 4.11. Динамика отека и боли у пациентов 3-й группы при поступлении в зависимости от давности тромбоза глубоких вен

По классификации LET, в трех группах чаще встречаются 3-й (тромбоз ОБВ и подвздошных вен) и 2-й (тромбоз ПкВ, СБВ и ГБВ) классы и реже 1-й (тромбоз вен голени) и 4-й (тромбоз НПВ) классы (табл. 4.7). Распространенность указанных классов встречается наиболее часто с учетом клинической картины. Например, при тромбозе суральных вен отек незначительный или может отсутствовать за счет проходимых вен-компенсаторов (ГБВ) или мощных коллатералей [в нашем исследовании это отмечено у 6 (3,5%) пациентов], и диагноз можно установить только после инструментальных методов исследования. Тромбоз ОБВ и подвздошных вен характеризуется отеком голени и бедра, что приводит к немедленному обращению пациента за медицинской помощью и последующей госпитализации. Низкие показатели тромбоза НПВ в нашем исследовании определены преимущественно за счет позднего обращения за медицинской помощью пожилых пациентов и преобладанием хирургических методов профилактики при данном тромбозе.

Таблица 4.7

Классификация локализации тромбоза глубоких вен в исследуемых группах по Lower Extremity Thrombosis

Классификация LET	Варианты АКТ		
	1-я группа: ривароксабан (n = 48)	2-я группа: НМГ + варфарин (n = 73)	3-я группа: НМГ + ривароксабан (n = 49)
1-й класс	1 (2,1%)	2 (2,7%)	3 (6,1%)
2-й класс	11 (22,9%)	23 (31,5%)	12 (24,5%)
3-й класс	35 (72,9%)	47 (64,4%)	29 (59,2%)
4-й класс	1 (2,1%)	1 (1,4%)	5 (10,2%)

В исследуемых группах проксимальная граница тромба чаще отмечена в ОБВ (рис. 4.12).

Таким образом, в нашем исследовании было значительное количество пациентов с проксимальным тромбозом, которые принимали антикоагулянты минимум 6 мес, что и было временной конечной точкой наблюдения. АКТ сроком до 3 мес проведена пациентам с тромбозом суральных и берцовых вен без распространения на ПкВ и отсутствия факторов риска.

По характеру верхушки тромба выделены флотирующие, пристеночные и окклюзионные тромбы (табл. 4.8).

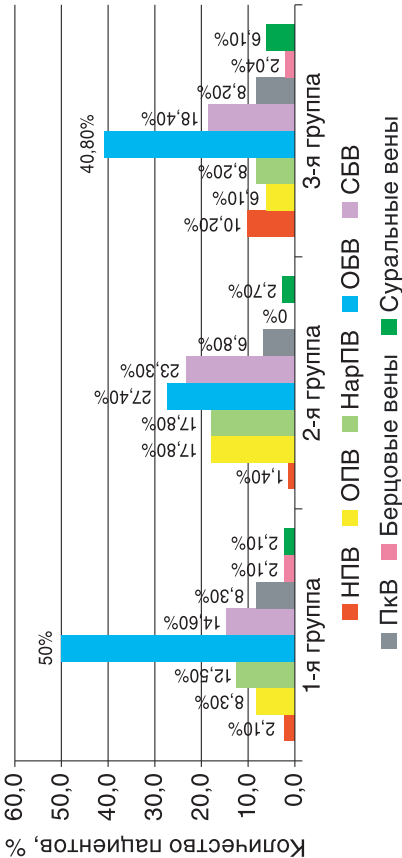


Рис. 4.12. Локализация проксимальной границы тромба в исследуемых группах

Таблица 4.8

Характер проксимальной границы тромба в исследуемых группах (абсолютные и относительные величины)

Характер проксимальной части тромба	Варианты АКТ		
	1-я группа: ривароксабан (n = 48)	2-я группа: НМГ + варфарин (n = 73)	3-я группа: НМГ + ривароксабан (n = 49)
Флотирующий	25 (52,1%)	33 (45,2%)	29 (59,2%)
Пристеночный	2 (4,2%)	12 (16,4%)	6 (12,4%)
Окклюзионный	21 (43,8%)	28 (38,4%)	14 (28,6%)

В 1-й группе флотирующие тромбы отмечены у 25 пациентов, в 2-й группе — у 33 и в 3-й — у 29 пациентов. Окклюзионная форма в 1-й группе — у 21 пациента, в 2-й группе — у 28 и в 3-й — у 14 пациентов. При флотирующих тромбах обязательно выявление его длины, так как это определяет тактику лечения. Длина флотирующего тромба >4 см рассматривается как критерий невключения в исследование и показание к хирургической профилактике. Увеличение длины флотирующей части до 4 см на фоне АКТ являлось конечной точкой эффективности терапии. Динамический ультразвуковой контроль за флотирующими тромбами, а именно его размерами, фиксацией к стенке вены, является объективным показателем эффективности проводимого лечения при сравнении пероральных и парентеральных антикоагулянтов.

Однако при окклюзионной форме тромба не стоит недооценивать, казалось бы, спокойное течение заболевания, потому что отмечены случаи перехода данной формы во флотирующую, что может потребовать изменения тактики ведения пациента. Именно поэтому все пациенты, находясь в стационаре, периодически проходили ультразвуковой контроль. В нашем исследовании наблюдался один пациент с данной формой течения тромбоза, у которого тромб находился в ОБВ при «работающих» ГБВ и БПВ и из окклюзионного стал флотирующим. Это потребовало отмену подобранных под контролем МНО пероральных антикоагулянтов и назначение НМГ.

Всего было 87 случаев флотирующих тромбов. Наибольшее количество отмечено в ОБВ — 47 (56%), что обусловлено впадением в эти сегменты крупных магистральных притоков — ГБВ и БПВ, которые, в свою очередь, омывают верхушку тромба, мешая фиксироваться к стенке вены (рис. 4.13).

При распределении флотирующих тромбов по группам также наблюдалось наибольшее количество в ОБВ (рис. 4.14).

Следует отметить, что во 2-й и в 3-й группе имеются флотирующие тромбы в НПВ (1,4 и 8,2% случаев соответственно). Мы предпочли применение НМГ как стартовую терапию при данной локализации венозного тромбоза, аргументировав этот выбор опытом эффективности парентеральных антикоагулянтов.

Таким образом, полученные клинические данные позволяют утверждать, что отек и боль в нижних конечностях имеют высокую диагностическую значимость при подозрении на ТГВ. Это позволяет направить пациента на УЗДС, которое является не только диагностическим инструментом, но и показателем эффективности и длительности проводимой АКТ. Наиболее часто встречаются пациенты

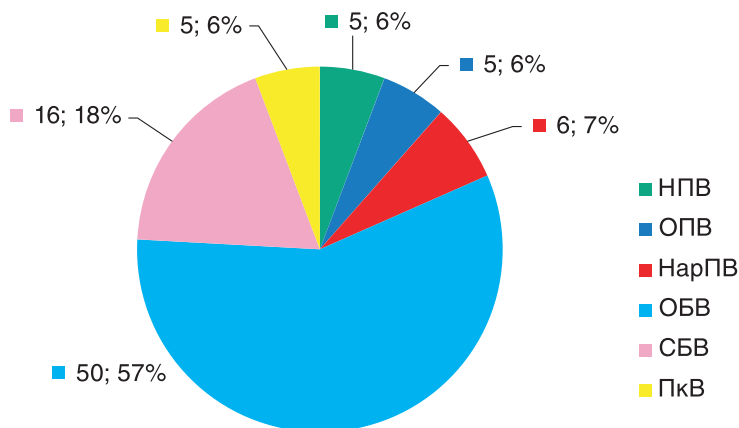


Рис. 4.13. Локализация флотирующих тромбов в сегментах вен

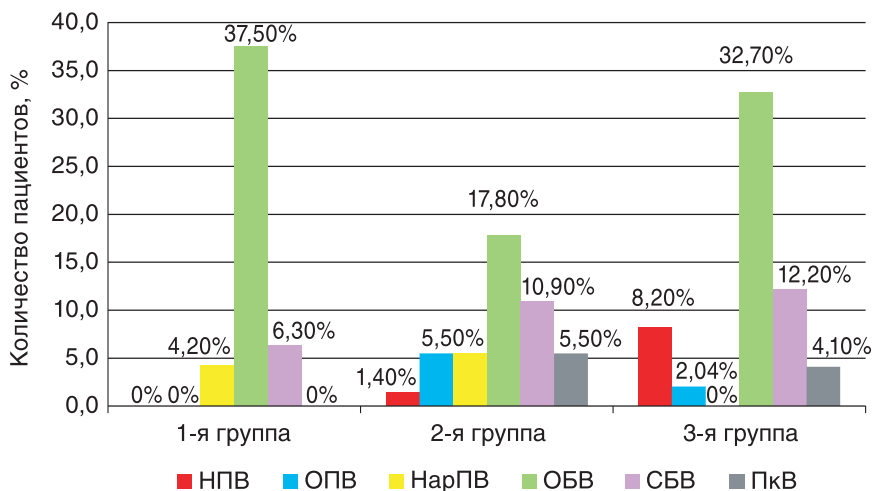


Рис. 4.14. Распределение флотирующих тромбов по локализации в исследуемых группах

с тромбозом илеофemorального сегмента (3-й класс по классификации LET) и с тромбозом СВВ и ПкВ (2-й класс по классификации LET). Флотирующие тромбы встречаются чаще в ОБВ, что обусловлено особенностями гемодинамики.

Результаты эффективности различных вариантов АКТ на стационарном этапе лечения. По динамике длины и диаметра, срокам фиксации

флотирующих тромбов, степени реканализации можно оценить эффективность АКТ. От данных показателей зависят тактика лечения, время пребывания пациента в стационаре. Применение ривароксабана, в отличие от АВК, не требует контроля показателей коагулограммы, и оценку его эффективности необходимо проводить именно с позиции УЗДС. В данной главе рассматриваются результаты лизиса и фиксации флотирующих тромбов, а также реканализация окклюзионных и пристеночных тромбов на стационарном этапе лечения при различных вариантах АКТ. Пристеночные и окклюзионные формы проксимальной части тромба в нашем исследовании представлены как стабильные тромбы, которые не имеют свободной флотирующей части.

Результаты пациентов 1-й группы. В 1-й группе пациентов с флотирующими тромбами было 25 человек, со стабильными тромбами — 23 пациента. При поступлении длина флотирующих тромбов составила в среднем $24,2 \pm 9,2$ мм, диаметр — $7,6 \pm 2,5$ мм (табл. 4.9). На 4–5-й день у 4 (16%) пациентов наблюдались отрицательная ультразвуковая динамика, увеличение длины и диаметра тромба до $29,0 \pm 8,2$ мм ($p = 0,01$) и $8,4 \pm 1,3$ мм ($p = 0,008$) соответственно. Поскольку длина флотирующей части тромба у всех пациентов не превышала 4 см, это позволило в соответствии с Российскими клиническими рекомендациями по диагностике, лечению и профилактике ВТЭО [104, 105] продолжить АКТ, в связи с чем пациенты были переведены на лечебную дозировку эноксапарина натрия. У остальных 21 (84%) пациента длина и диаметр флотирующей части тромба уменьшились (соответственно $19,4 \pm 4,3$ мм; $p = 0,02$ и $5,6 \pm 1,3$ мм; $p = 0,01$). У 3 пациентов отмечена фиксация флотирующей части уже на 4–5-й день. Этим пациентам в дальнейшем выполнено УЗДС, при котором отрицательной динамики не отмечено.

На 8–10-й день у 4 (16%) пациентов, принимавших НМГ, длина верхушки тромба существенно не изменилась и составила в среднем $25,3 \pm 4,2$ мм, но наблюдались статистически значимые отличия по диаметру флотирующего тромба, который уменьшился до $4,7 \pm 2,3$ мм ($p = 0,002$). Фиксация тромбов у 4 пациентов отмечена на 12–14-й день (см. табл. 4.8). Анализ результатов при выяснении причины отрицательной ультразвуковой динамики показал, что у 4 (16%) пациентов выявлена давность ТГВ более 10 дней, а у 21 (84%) пациента — 10 дней и меньше.

Таким образом, достоверные отличия по уменьшению размеров тромба в 1-й группе наблюдаются на 4–5-е сутки, и к 12-му дню пациентов с флотирующими тромбами не было. У 23 пациентов 1-й группы

Таблица 4.9

**Динамика длины и диаметра (мм) флотирующих тромбов
у пациентов 1-й группы в стационаре**

Размеры (<i>n</i> = 25)	Сроки наблюдения в стационаре				
	исходно (<i>M</i> ± <i>m</i>)	4–5-й день (<i>M</i> ± <i>m</i>)	8–10-й день (<i>M</i> ± <i>m</i>)	12–14-й день (<i>M</i> ± <i>m</i>)	>14-й дней (<i>M</i> ± <i>m</i>)
Длина, мм	24,2±9,2	21 (84%) 19,4±14,3*	0	0	0
		4 (16%) 29,0±10,2*	4 (16%) 25,3±14,2**		
Диаметр, мм	7,6±2,5	21 (84%) 5,6±3,0*	0	0	0
		4 (16%) 8,4±1,3*	4 (16%) 4,7±2,3*		

* Значимые отличия от исходных показателей размера флотирующих тромбов ($p < 0,05$).

** Различия недостоверны в сравнении с исходными показателями размера флотирующих тромбов ($p > 0,05$).

с пристеночной и окклюзионной формами тромба отрицательной ультразвуковой динамики не выявлено, что позволило принимать ривароксабан по общепринятой схеме (рис. 4.15).

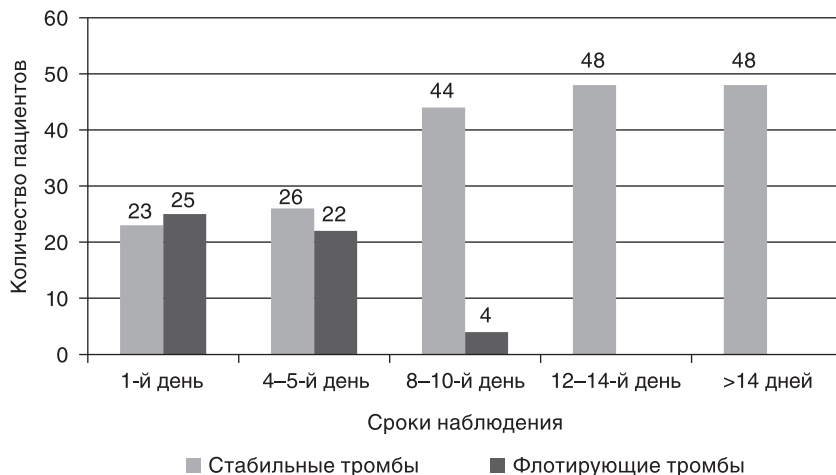


Рис. 4.15. Динамика количества пациентов со стабильными и флотирующими тромбами в 1-й группе на стационарном этапе лечения

Клиническое наблюдение. Больная К., 47 лет, поступила через 14 дней от начала заболевания с жалобами на боль и отек в правой голени. Объективно: правая голень отечна, цианотична. В средней трети голень увеличена в объеме до 4 см. Симптомы Хоманса и Мозеса положительные. Выполнено УЗДС вен нижних конечностей, при котором на правой нижней конечности определяется флотирующий тромб в ОБВ длиной 30 мм, диаметром 6,8 мм. ГБВ и БПВ проходимы (рис. 4.16).



Рис. 4.16. Ультразвуковая сканограмма пациентки 1-й группы при поступлении. Длина тромба — 30 мм, диаметр — 6,8 мм

Больной назначены постельный режим, ривароксабан по 15 мг 2 раза в сутки, нимулид по 100 мг 2 раза в сутки, эластическая компрессия и возвышенное положение правой нижней конечности.

При контрольном УЗДС на 5-е сутки отмечалось увеличение длины флотирующей части до 40 мм, диаметр не увеличился (рис. 4.17), в связи с чем больная была переведена на лечебную дозу эноксапарина натрия 0,8 мл 2 раза в сутки подкожно.

При контрольном УЗДС правой нижней конечности на 10-й день длина флотирующей части и диаметр тромба уменьшились до 27,1 и 5,6 мм соответственно (рис. 4.18).

Прием НМГ был продолжен. Фиксация флотирующей части у пациентки К. отмечена на 13-й день, после чего она была выписана на амбулаторное лечение (рис. 4.19).

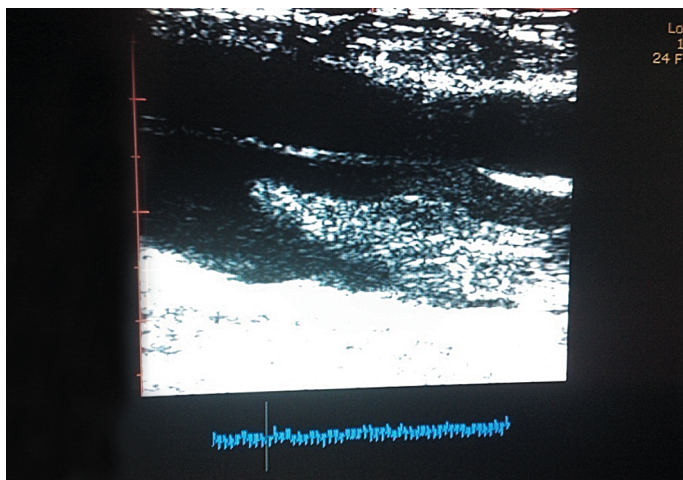


Рис. 4.17. Ультразвуковая сканограмма пациентки 1-й группы на 5-й день. Отмечается увеличение длины флотирующей части до 40 мм, диаметр — 6,8 мм

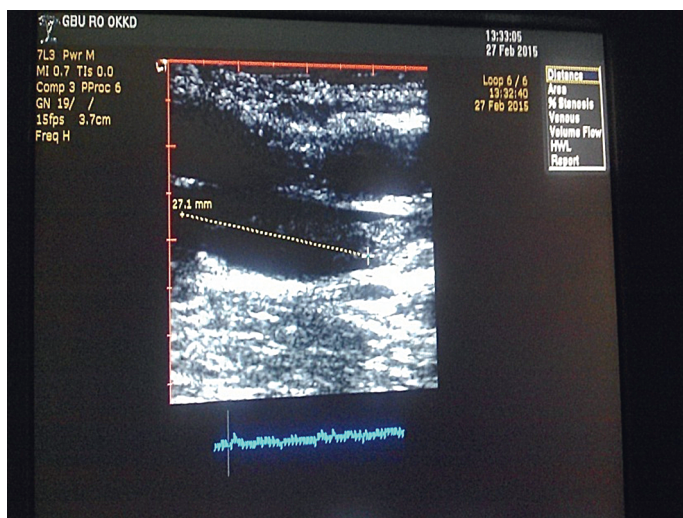


Рис. 4.18. Ультразвуковая сканограмма пациентки 1-й группы на 10-й день. Отмечается уменьшение длины флотирующей части до 27,1 мм и диаметра до 5,6 мм

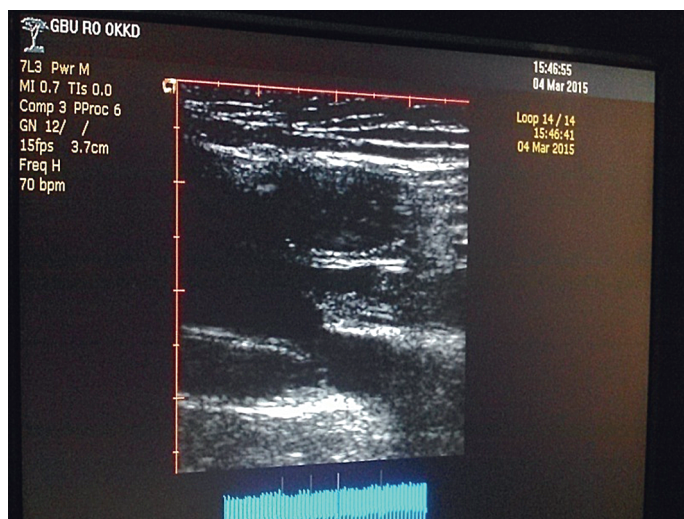


Рис. 4.19. Ультразвуковая сканограмма пациентки 1-й группы на 13-й день. Отмечается фиксация флотирующей части

Больной рекомендован прием ривароксабана в лечебной дозе (15 мг 2 раза в сутки) до 3 нед с последующим переходом на поддерживающую дозу 20 мг 1 раз в сутки. К моменту выписки отек голени и болевой синдром купированы. В отдаленном периоде через 3 мес в ОБВ отмечается полная степень реканализации. Клинически больная отмечает преходящие отеки и судороги на правой нижней конечности. Эпизодов ТЭЛА за время наблюдения не было.

Данный клинический пример демонстрирует, что у пациентов со сроком заболевания более 10 дней прием эноксапарина натрия более эффективен при лизисе тромба.

Клиническое наблюдение. Больной Н., 61 год, поступил с 3-суточным ТГВ левой нижней конечности. Объективно: левая голень увеличена в объеме, болезненна при пальпации, цианотична. Симптомы Хоманса и Мозеса положительные. Выполнено УЗДС вен нижних конечностей, при котором определяется тромб в СБВ слева длиной 35 мм, диаметром 7,2 мм, слабо флотирует в продольной плоскости (рис. 4.20). БПВ и ГБВ проходимы. Назначен ривароксабан в лечебной дозе.

На 5-е сутки при контрольном УЗДС длина флотирующей части уменьшилась до 25 мм, диаметр — до 5,9 мм (рис. 4.21).

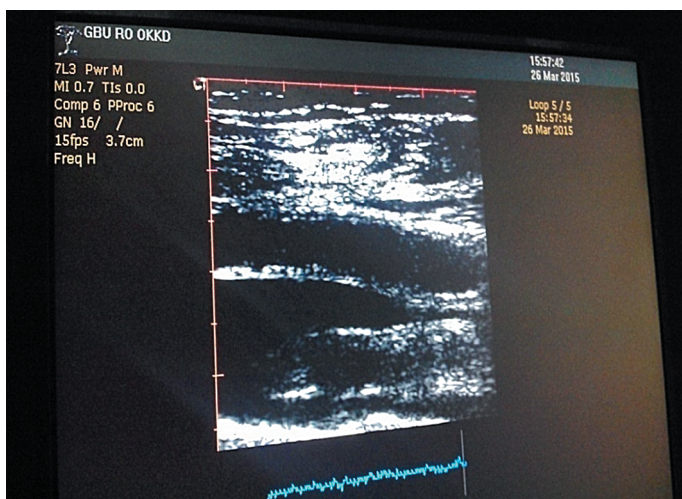


Рис. 4.20. Ультразвуковая сканограмма пациента 1-й группы при поступлении. Длина тромба — 35 мм, диаметр — 7,2 мм

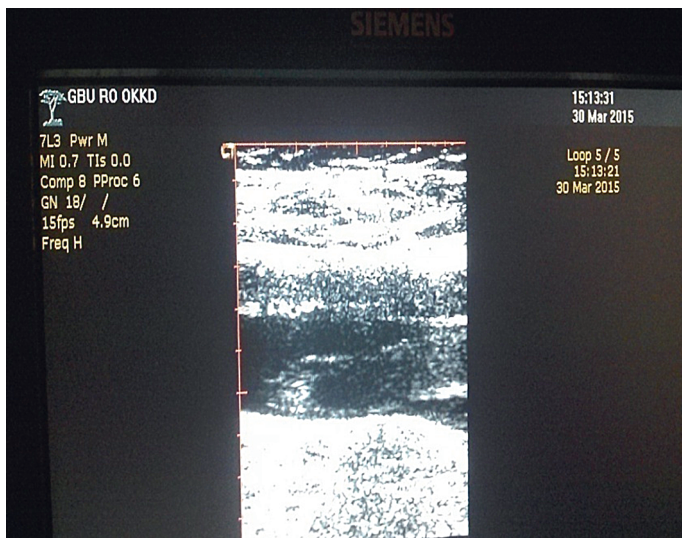


Рис. 4.21. Ультразвуковая сканограмма пациента 1-й группы на 5-й день. Отмечается уменьшение длины флотирующей части до 25 мм, диаметра — до 5,9 мм

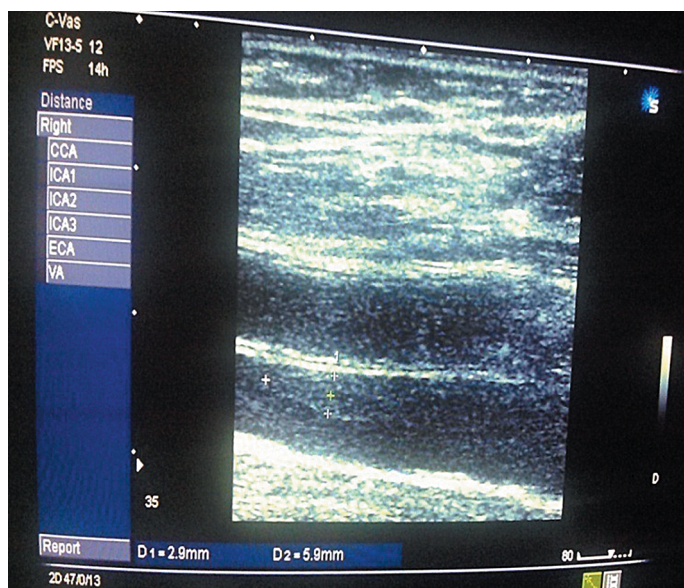


Рис. 4.22. Ультразвуковая сканограмма пациента 1-й группы на 8-й день. Отмечается фиксация флотирующего тромба

Терапия ривароксабаном была продолжена. Фиксация флотирующей части у данного пациента отмечена на 8-е сутки (рис. 4.22).

Больной в удовлетворительном состоянии выписан на амбулаторное лечение с рекомендациями приема ривароксабана по схеме. Через 1 мес в верхней трети СБВ наблюдалась хорошая степень реканализации. Клинически отек и болевой синдром не беспокоят. Эпизодов ТЭЛА не наблюдалось.

Данный клинический пример показывает, что у пациентов со сроком заболевания до 10 дней прием ривароксабана ведет к лизису головки тромба на 4-й день и его фиксации — на 8-е сутки.

В 1-й группе отмечено, что у 6 пациентов стабилизация верхушки тромба произошла через уменьшение (лизис) тромба без его фиксации к стенке вены. У данных пациентов флотирующий тромб находился в СБВ при нетромбированных ГБВ и БПВ. Из них 3 больных принимали ривароксабан без отрицательной динамики, другие 3 пациента с отрицательной динамикой принимали НМГ. Срок стабилизации флотирующего тромба в первом случае произошел на 8–9-й день, во втором — на 12-й день.

Клиническое наблюдение. Больной Т., 69 лет, поступил с ТГВ левой нижней конечности. Давность заболевания — около 5 сут. Предъявлял жалобы на боли в икроножных мышцах, отек левой голени. Объективно: симптомы Хоманса и Мозеса положительные, отек левой голени, увеличена в объеме до 4 см по сравнению с правой голенью.

При УЗДС в ОБВ визуализируется полиэхогенная головка тромба диаметром до 7,6 мм, длиной до 38 мм, выступающая из тромбированной СБВ. Слабо флотирует при нагрузочных пробах (рис. 4.23). ГБВ и сафено-фemorальное соустье проходимы. Назначен эноксапарин натрия по 0,8 мл 2 раза в сутки подкожно с последующим переводом на ривароксабан по 15 мг 2 раза в сутки.

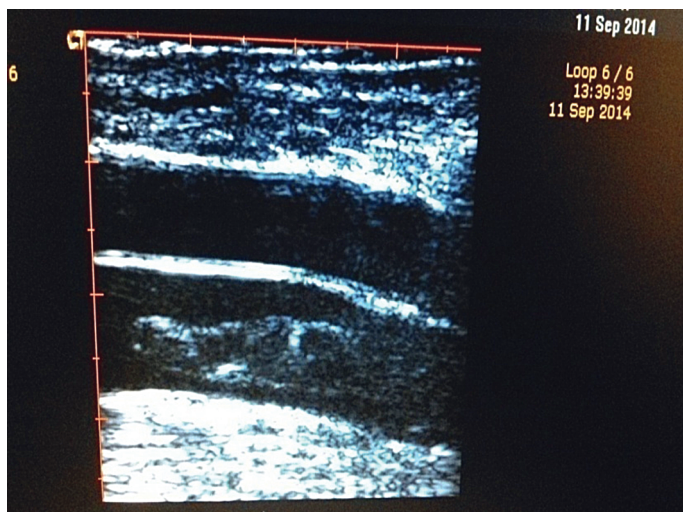


Рис. 4.23. Ультразвуковая сканограмма пациента 1-й группы при поступлении. Длина тромба — 38 мм, диаметр — 7,6 мм

На 6-й день при контрольном исследовании диаметр вершины тромба уменьшился до 5 мм с сохранением флотации. В остальном ультразвуковая картина прежняя. На 9-й день длина и диаметр флотирующей части уменьшились до 18 и 2,5 мм соответственно (рис. 4.24, 4.25).

На 12-й день при контрольном УЗДС флотирующей части не выявлено. Визуализируется окклюзионный тромбоз СБВ в верхней трети. На фоне лечения больной отмечает улучшение состояния, болевой синдром и отек купированы. Признаков ТЭЛА не выявлено.

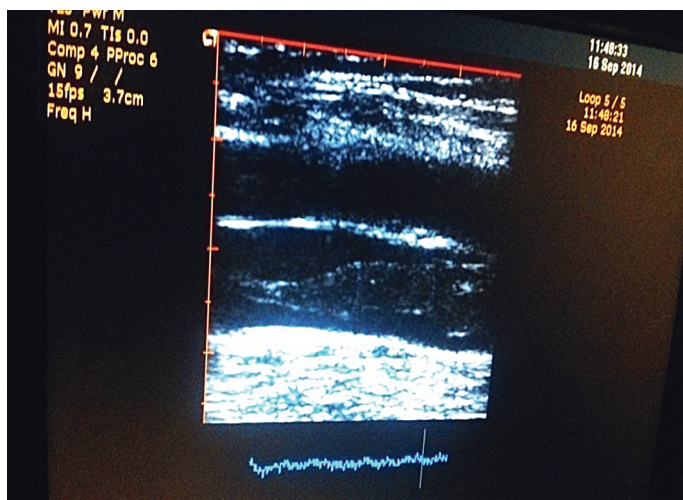


Рис. 4.24. Ультразвуковая сканограмма пациента 1-й группы на 6-й день. Отмечается сохранение длины флотирующей части до 38 мм и уменьшение диаметра до 5 мм



Рис. 4.25. Ультразвуковая сканограмма пациента 1-й группы на 9-й день. Отмечается уменьшение длины флотирующей части до 18 мм и диаметра — до 2,5 мм

Данный клинический пример показывает, что причиной лизиса тромба послужили «работающие» ГБВ и БПВ, которые мешали ему фиксироваться к стенке вены, что при адекватной антикоагуляции способствовали уменьшению его длины и диаметра, трансформировав флотирующий тромб в окклюзионный.

Результаты пациентов 2-й группы. Во 2-й группе с флотирующими тромбами было 33 человека и со стабильными тромбами — 40 пациентов. При поступлении длина и диаметр флотирующей части тромба составили до $32,9 \pm 9,2$ и $8,3 \pm 2,3$ мм соответственно (табл. 4.10).

Таблица 4.10

**Динамика длины и диаметра (мм) флотирующих тромбов
у пациентов 2-й группы в стационаре**

Размеры (<i>n</i> = 33)	Сроки наблюдения в стационаре				
	исходно (<i>M</i> ± <i>m</i>)	4–5-й день (<i>M</i> ± <i>m</i>)	8–10-й день (<i>M</i> ± <i>m</i>)	12–14-й день (<i>M</i> ± <i>m</i>)	>14 дней (<i>M</i> ± <i>m</i>)
Длина, мм	$32,9 \pm 9,2$	$32,2 \pm 7,2^{**}$	29 (87,8%) $24,4 \pm 6,2^*$	0	0
			5 (12,2%) $30,0 \pm 5,2^{**}$	$30,0 \pm 5,2^{**}$	$31,2 \pm 6,4^{**}$
Диаметр, мм	$8,3 \pm 2,3$	$6,2 \pm 2,3^*$	29 (87,8%) $5,6 \pm 2,1^*$	0	0
			5 (12,2%) $3,9 \pm 0,6^*$	$3,9 \pm 0,6^{**}$	$3,4 \pm 0,4^{**}$

* Значимые отличия от исходных показателей размера флотирующих тромбов ($p < 0,05$).

** Различия недостоверны в сравнении с исходными показателями размера флотирующих тромбов ($p > 0,05$).

На 4–5-й день длина тромба не изменилась и составила $32,2 \pm 7,2$ мм ($p > 0,05$), но диаметр уменьшился до $6,2 \pm 2,3$ мм ($p = 0,01$). У 4 пациентов на этом сроке произошла стабилизация флотирующей части тромба: у 2 пациентов с проксимальной границей в ОБВ флотирующая часть тромба фиксировалась и еще у 2 пациентов с проксимальной границей в СБВ при «работающих» ГБВ и БПВ флотирующая часть лизировалась до окклюзионной формы тромбоза. На 8–10-й день отрицательной динамики у данных больных не отмечено.

На 8–10-е сутки у 29 (87,8%) пациентов длина и диаметр флотирующих тромбов уменьшились до $24,4 \pm 6,2$ мм ($p = 0,01$) и $5,6 \pm 2,1$ мм ($p = 0,001$) соответственно. Однако у 5 (12,2%) больных наблюдалась длина флотирующей части без динамики — $30,0 \pm 5,2$ мм ($p > 0,05$), но с уменьшением диаметра флотирующей части до $3,9 \pm 0,6$ мм ($p < 0,05$). У этих больных не удавалось достичь терапевтического диапазона МНО.

Им был имплантирован КФ в целях профилактики ТЭЛА, и фиксация тромба у них отмечена только на 25–26-й день. У остальных 29 (87,8%) пациентов на 12–14-е сутки наблюдения флотации тромба не отмечено (см. табл. 4.10; рис. 4.26).

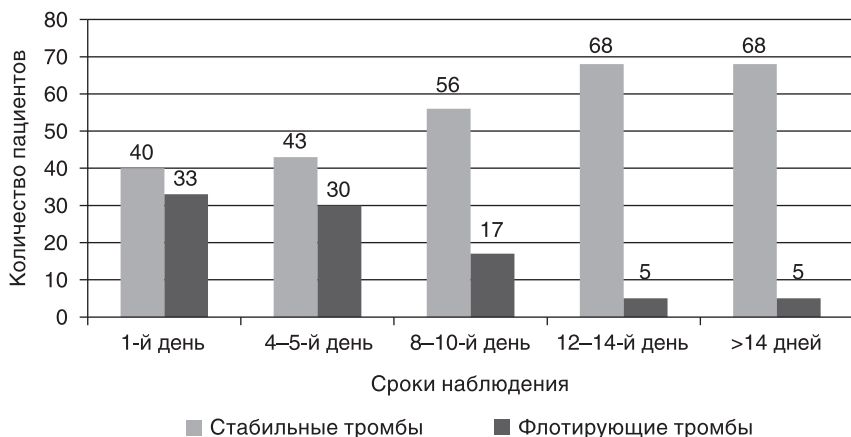


Рис. 4.26. Динамика количества пациентов со стабильными и флотирующими тромбами во 2-й группе на стационарном этапе лечения

Среди пациентов с окклюзионной формой тромбоза наблюдался один, у которого произошла трансформация стабильного тромба в ОБВ во флотирующий.

Клиническое наблюдение. Пациент Д., 47 лет, поступил с 3-суточным ТГВ левой нижней конечности. Клинически: отек голени +5 см, болезненность мышц при пальпации. По данным УЗДС, проксимальная граница заканчивается на 13 мм выше сафено-фemorального соустья, диаметр тромба — 8,3 мм, флотации не выявлено, ГБВ и БПВ проходимы. Назначены эноксапарин натрия в дозе 0,8 мл 2 раза в сутки подкожно с последующим подбором дозы варфарина, нимесулид по 100 мг 2 раза в сутки, эластическая компрессия нижней конечности.

При контрольном исследовании на 4-й день: проксимальная граница тромба — на 11,3 мм выше сафено-фemorального соустья, флотирующая часть — 40 мм, диаметр — 6,2 мм (рис. 4.27).

Клинических и инструментальных признаков ТЭЛА не обнаружено, принято решение продолжить АКТ, назначен постельный режим.

На 12-й и 16-й дни длина тромба — 20 мм, диаметр — 4,3 мм. На 26-й день тромб в ОБВ фиксирован своим проксимальным сегментом, имеет омываемую кровотоком часть длиной 7 мм, диаметр

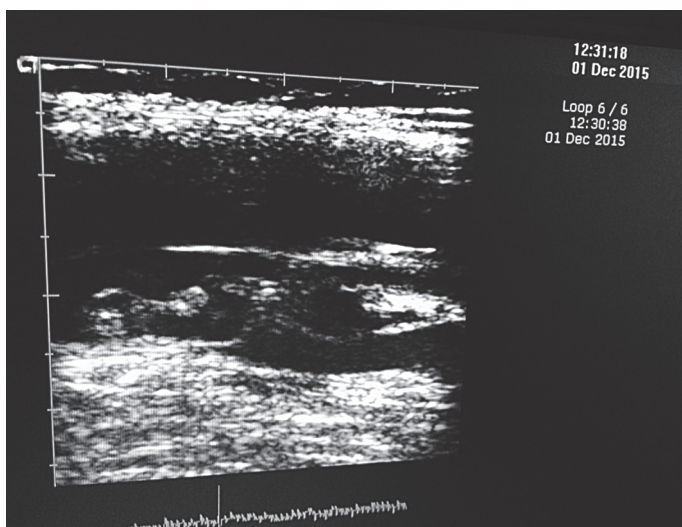


Рис. 4.27. Ультразвуковая сканограмма пациента 2-й группы на 4-й день. Длина флотирующей части — до 40 мм, диаметр — до 6,2 мм

флотирующей части — до 10 мм. По лабораторным данным, наблюдаются высокие показатели уровня МНО за время нахождения больного в стационаре (рис. 4.28).

В амбулаторном периоде через 1 мес отмечаются средняя степень реканализации тромба в ОБВ, слабая реканализация в СБВ и хорошая реканализация в ПкВ. На 6-й месяц — полная реканализация в ОБВ, в других сегментах — без изменений.

Клиническое наблюдение. Пациент П., 67 лет, поступил с клинической картиной илеофemorального тромбоза правой нижней конечности. Давность заболевания — около 2 нед. Из анамнеза: проходил лечение по данному заболеванию в больнице по месту жительства без значимого улучшения. Объективно: отек голень +5 см, бедра +7 см. Симптомы Хоманса и Мозеса отрицательные, что обусловлено давностью процесса.

При УЗДС вен нижних конечностей окклюзионный тромбоз ОБВ, ГБВ, СБВ в верхней трети, ствола БПВ. Тромботические массы распространяются в подвздошный сегмент до бифуркации НПВ с сохранением пристеночного кровотока. Назначены эноксапарин натрия в дозе 0,8 мл 2 раза в сутки подкожно с подбором дозы варфарина, нимесулид по 100 мг 2 раза в сутки, эластическая компрессия нижней конечности и в целях снижения газообразования в кишечнике — мезим и эспумизан.

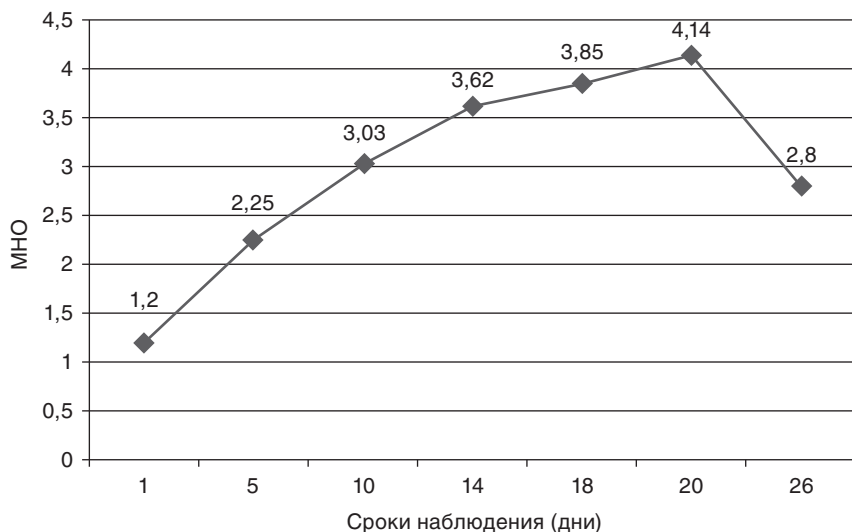


Рис. 4.28. Динамика уровня международного нормализованного отношения (МНО) пациента 2-й группы за время нахождения в стационаре

На 4-е сутки при контрольном исследовании — головка тромба выступает в просвет НПВ и флотирует на протяжении 3 см. Объем тромботических масс в подвздошном сегменте значительно уменьшился. Клинических и инструментальных признаков ТЭЛА нет, принято решение продолжить АКТ.

При очередных контрольных исследованиях ультразвуковая картина существенно не изменилась. Длина флотирующей части в НПВ оставалась 3 см, в связи с чем больному на 18-й день выполнена имплантация КФ (рис. 4.29).

Активная хирургическая тактика обусловлена ограничением времени пребывания в стационаре и опасениями лечащего врача в плане развития ТЭЛА. Также целевое значение МНО было достигнуто только на 27-й день (рис. 4.30).

В отдаленном периоде при УЗДС вен нижних конечностей наблюдалась удовлетворительная реканализация подвздошного сегмента. ОБВ окклюзионно закрыта, БПВ — средняя степень реканализации, ГБВ — слабая реканализация, СБВ — в верхней трети начальная, в средней и нижней трети слабая реканализация, ПкВ — удовлетворительная реканализация.

Данные клинические примеры указывают на необходимость периодического ультразвукового контроля не только за флотирующими,

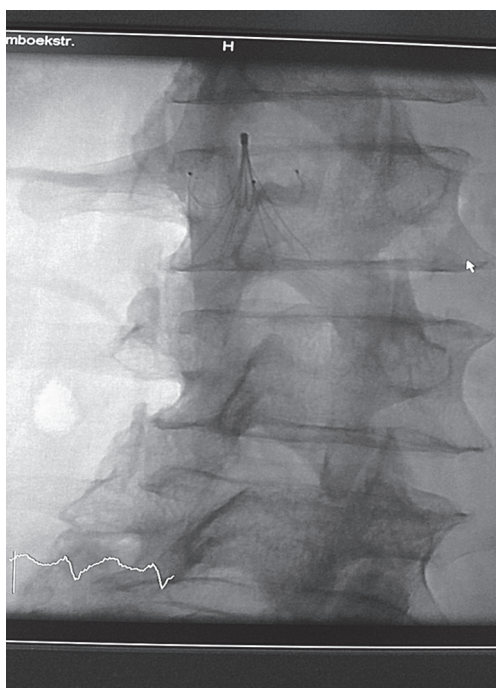


Рис. 4.29. Имплантация кава-фильтра у пациента 2-й группы

но и за стабильными тромбами. Применение варфарина в ряде случаев приводит к длительному пребыванию пациентов в стационаре, что обусловлено подбором дозы препарата.

Таким образом, достоверные отличия в динамике лизиса тромба во 2-й группе наблюдались только на 8–10-е сутки в 87,8% случаев. У 12,2% пациентов флотирующие тромбы не лизировались, что потребовало хирургической профилактики ТЭЛА.

Результаты пациентов 3-й группы. В 3-й группе пациентов с флотирующими тромбами было 29 человек, а со стабильными тромбами — 20 пациентов. При поступлении длина флотирующей части тромба составила $32,8 \pm 6,1$ мм, диаметр — $6,6 \pm 3,2$ мм (табл. 4.11).

На 4-й день у 24 пациентов длина тромба уменьшилась до $28,1 \pm 7,3$ мм ($p = 0,03$), диаметр — до $3,5 \pm 1,9$ мм ($p = 0,04$), верхушка тромба фиксировалась у 5 пациентов.

На 8-е сутки наблюдались фиксация тромба еще у 7 пациентов и лизис тромба — у 10 пациентов. Флотация тромба отмечалась

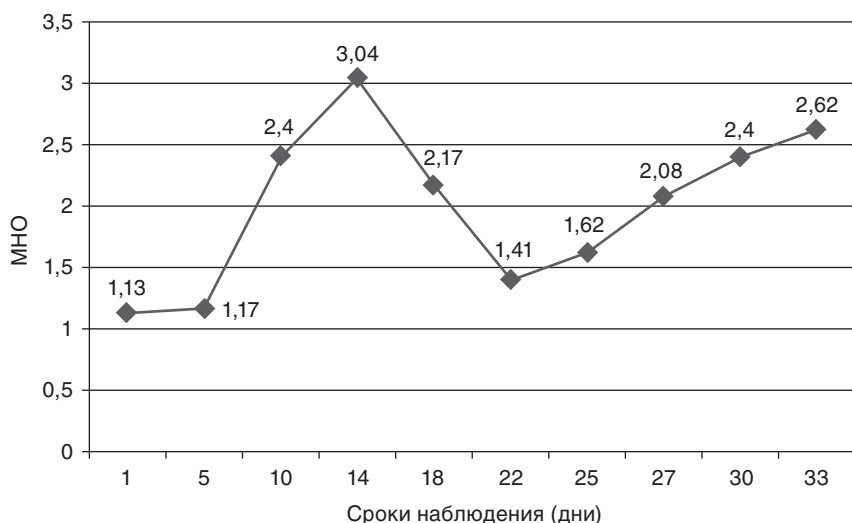


Рис. 4.30. Динамика уровня международного нормализованного отношения (МНО) пациента 2-й группы за время нахождения в стационаре

Таблица 4.11

Динамика длины и диаметра (мм) флотирующих тромбов у пациентов 3-й группы в стационаре

Размеры (<i>n</i> = 29)	Сроки наблюдения в стационаре				
	исходно (<i>M</i> ± <i>m</i>)	4-5-й день (<i>M</i> ± <i>m</i>)	8-10-й день (<i>M</i> ± <i>m</i>)	12-14-й день (<i>M</i> ± <i>m</i>)	>14 дней (<i>M</i> ± <i>m</i>)
Длина, мм	32,8±6,1	28,1±7,3*	18,9±11,4*	0	0
Диаметр, мм	6,6±3,2	3,5±1,9*	3,04±0,7**	0	0

* Значимые отличия от исходных показателей размера флотирующих тромбов ($p < 0,05$).

** Различия недостоверны в сравнении с исходными показателями размера флотирующих тромбов ($p > 0,05$).

у 7 человек, среди которых наблюдалось преимущественно уменьшение длины ($18,9 \pm 11,4$ мм; $p = 0,004$) без статистически значимых изменений диаметра флотирующей части ($3,04 \pm 0,7$ мм; $p > 0,05$).

На 12-й день все тромбы были без признаков флотации. Среди стабильных тромбов отрицательной динамики нет (рис. 4.31). При выписке

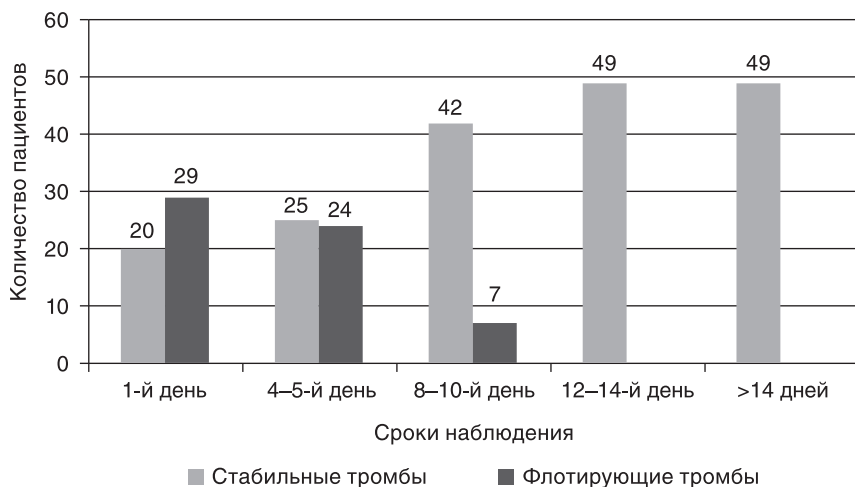


Рис. 4.31. Динамика количества пациентов со стабильными и флотирующими тромбами в 3-й группе на стационарном этапе лечения

из стационара пациентам назначен ривароксабан по 15 мг 2 раза в сутки до 3 нед с последующим переходом на 20 мг 1 раз в сутки.

Полученные данные указывают, что у пациентов 1-й и 3-й групп стабильных тромбов на 8–10-й день больше, чем во 2-й группе (85,4 и 85,7 против 76,7% соответственно). Более того, на 12–14-е сутки в 1-й и 3-й группах достигнута полная стабилизация тромбов (100%), а во 2-й группе — в 93,2% случаев (см. рис. 4.25, 4.26, 4.31). Отрицательная динамика имела место в 1-й группе у 16% пациентов и потребовала отмены ривароксабана и назначение НМГ, тогда как во 2-й группе у 12,2% пациентов не было динамики уменьшения длины тромба, и им пришлось выполнить хирургическую профилактику ТЭЛА.

Стабилизация флотирующих тромбов определяет время нахождения больных в стационаре. Как видно из рис. 4.32, меньшее количество дней у пациентов 1-й и 3-й групп ($8,6 \pm 2,6$ и $9,7 \pm 3,3$ дня соответственно; $p > 0,05$) в сравнении со 2-й группой ($12,8 \pm 4,1$ дня; $p < 0,05$).

Следовательно, применение ривароксабана сопряжено с уменьшением койко-дней, что напрямую обусловлено стабилизацией флотирующих тромбов и отсутствием подбора дозы, который необходим при использовании варфарина.

На стационарном этапе у всех пациентов оценивались лабораторные показатели коагулограммы и биохимический анализ крови

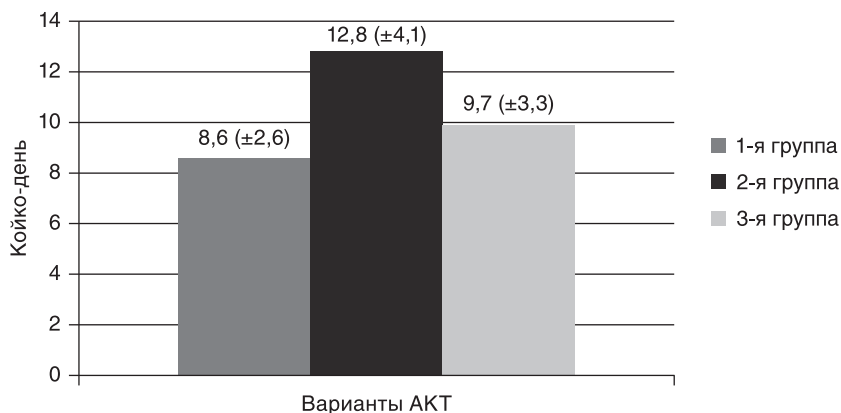


Рис. 4.32. Количество койко-дней у пациентов различных групп.

Примечание. Статистически значимые отличия в межгрупповом сравнении ($p < 0,05$) ($Pt_{1-2} < 0,05$; $Pt_{1-3} > 0,05$; $Pt_{3-2} < 0,05$)

для выявления пациентов с почечной или печеночной недостаточностью. Представленные данные биохимического анализа крови свидетельствуют об отсутствии противопоказаний и безопасности применения ривароксабана как при поступлении, так и в динамике.

Также отмечено, что антикоагулянт не влияет на показатели МНО и АЧТВ, которые на начальном этапе лечения изменяются достаточно хаотично и не являются показателями контроля антикоагуляции. Однако отмечено увеличение уровня ТВ с $15,8 \pm 1,6$ до $17,6 \pm 1,01$ с ($p > 0,05$) на 8–10-й день, что свидетельствует о тенденции к гипокоагуляции (табл. 4.12).

Во 2-й группе отмечено статистически значимое увеличение уровня МНО с 1-го дня и достижение терапевтического диапазона на 8–10-й день ($с\ 1,4 \pm 0,5$ до $2,51 \pm 0,6$ соответственно; $p < 0,05$) (табл. 4.13).

На 8–10-й день наблюдался 21 (28,8%) пациент с низким или высоким уровнем МНО, число пациентов с терапевтическим значением МНО составило 52 (71,3%) (рис. 4.33). МНО $< 2,0$ отмечено у 9 (12,3%) пациентов, среди них 5 (6,8%) были с флотирующими тромбами. Стабилизации головки тромба на данном этапе не произошло, после чего им был имплантирован КФ. Уровень МНО $> 3,0$ отмечен у 12 (16,4%) больных; у них наблюдались только малые кровотечения (десневые, носовые).

Уровень АЧТВ увеличился к 8–10-м суткам ($с\ 37,9 \pm 8,7$ до $50,2 \pm 6,5$ с; $p < 0,05$), что указывает на эффективность применения на начальном

Таблица 4.12

Динамика показателей коагулограммы и биохимических показателей крови у пациентов 1-й группы в стационаре

Показатель (референсные значения)	Исходные показатели ($M \pm m$)	4-5-й день ($M \pm m$)	8-10-й день ($M \pm m$)
МНО (0,8–1,2)	$1,6 \pm 0,4$	$1,7 \pm 0,5^{**}$	$1,5 \pm 0,6^{**}$
АЧТВ (25–37 с)	$32,9 \pm 3,9$	$29,01 \pm 8,6^{**}$	$29,9 \pm 5,4^{**}$
ТВ (13–24 с)	$15,8 \pm 1,6$	$18,3 \pm 5,1^{**}$	$17,6 \pm 1,01^{**}$
Креатинин (80–115 мкмоль/л)	$101,8 \pm 9,1$	—	$84,8 \pm 8,5^{**}$
Мочевина (2,8–7,2 ммоль/л)	$6,7 \pm 0,2$	—	$6,4 \pm 0,7^{**}$
АСТ (до 37 ЕД/л)	$21,1 \pm 4,8$	—	$20,9 \pm 3,3^{**}$
АЛТ (до 40 ЕД/л)	$21,03 \pm 5,8$	—	$22,8 \pm 4,2^{**}$

* Показатели, статистически значимо отличающиеся от показателей до лечения ($p < 0,05$).

** Различия недостоверны в сравнении с исходными показателями ($p > 0,05$).

Таблица 4.13

Динамика показателей коагулограммы и биохимических показателей крови у пациентов 2-й группы в стационаре

Показатель (референсные значения)	Исходные показатели ($M \pm m$)	4-5-й день ($M \pm m$)	8-10-й день ($M \pm m$)
МНО (0,8–1,2)	$1,4 \pm 0,5$	$1,86 \pm 0,7^*$	$2,51 \pm 0,6^*$
АЧТВ (25–37 с)	$37,9 \pm 8,7$	$41,1 \pm 4,9^*$	$50,2 \pm 6,5^*$
ТВ (13–24 с)	$21,7 \pm 11,5$	$29,6 \pm 8,3^{**}$	$21,2 \pm 9,2^{**}$
Креатинин (80–115 мкмоль/л)	$103,6 \pm 6,5$	—	$96,5 \pm 15,8^{**}$
Мочевина (2,8–7,2 ммоль/л)	$5,8 \pm 2,8$	—	$5,2 \pm 1,2^{**}$
АСТ (до 37 ЕД/л)	$23,8 \pm 5,7$	—	$19,7 \pm 4,3^{**}$
АЛТ (до 40 ЕД/л)	$26,6 \pm 6,5$	—	$28,2 \pm 5,5^{**}$

* Показатели, статистически значимо отличающиеся от показателей до лечения ($p < 0,05$).

** Различия недостоверны в сравнении с исходными показателями ($p > 0,05$).

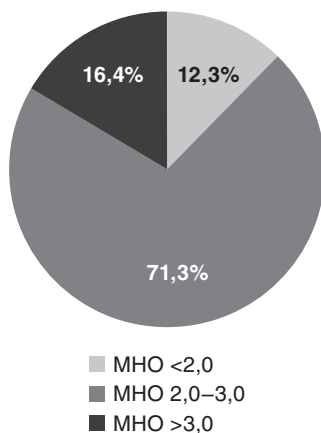


Рис. 4.33. Значения уровня международного нормализованного отношения (МНО) на 8–10-е сутки у пациентов 2-й группы

этапе АКТ эноксапарином натрия (см. табл. 4.13). Достоверных отличий от исходных данных по уровню ТВ не получено. К 4–5-му дню оно нарастало ($29,6 \pm 8,3$ с; $p > 0,05$), на 8–10-й день уменьшилось ($21,2 \pm 9,2$ с; $p > 0,05$). Биохимические показатели находились в норме, достоверных отличий в динамике не получено (см. табл. 4.13).

Таким образом, у пациентов получавших НМГ и варфарин, наблюдаются изменения показателей коагулограммы в сторону гипокоагуляции за счет уровня МНО и АЧТВ. У пациентов, принимавших ривароксабан, достоверных отличий в показателях коагулограммы не отмечено. Однако об эффективности его применения свидетельствуют данные УЗДС.

В 3-й группе достоверных отличий в изменении коагулограммы не наблюдалось, как и не выявлено отрицательной динамики по данным УЗДС (табл. 4.14).

Подводя итог стационарного этапа лечения, можно отметить, что современная АКТ включает препараты, которые не требуют лабораторного контроля. Только у пациентов, принимающих варфарин, необходим контроль уровня МНО. В нашем исследовании целевое значение МНО (2,0–3,0) достигалось только на 8–10-е сутки у 71,2% пациентов, что является хорошим показателем. Однако его низкое значение (гиперкоагуляция) имело место у 12,3% пациентов, что приводило к нарастанию тромба и требовало изменения тактики лечения. Именно поэтому объективным критерием эффективности АКТ можно считать

Таблица 4.14

**Динамика показателей коагулограммы и биохимических показателей крови
у пациентов 3-й группы в стационаре**

Показатель (референсные значения)	Исходные показатели ($M \pm m$)	4–5-й день ($M \pm m$)	8–10-й день ($M \pm m$)
МНО (0,8–1,2)	1,14 $\pm$ 0,1	1,56 $\pm$ 0,4**	1,26 $\pm$ 0,1**
АЧТВ (25–37 с)	35,03 $\pm$ 10,5	31,4 $\pm$ 3,5**	31,9 $\pm$ 4,5**
ТВ (13–24 с)	22,7 $\pm$ 9,5	21,5 $\pm$ 12,9**	22,2 $\pm$ 12,3**
Креатинин (80–115 мкмоль/л)	98,5 $\pm$ 3,1	—	102,8 $\pm$ 5,6**
Мочевина (2,8–7,2 ммоль/л)	6,2 $\pm$ 3,4	—	6,8 $\pm$ 4,2**
АСТ (до 37 ЕД/л)	26,1 $\pm$ 9,1	—	32,7 $\pm$ 7,4**
АЛТ (до 40 ЕД/л)	28,9 $\pm$ 10,4	—	30,5 $\pm$ 6,8**

* Показатели, статистически значимо отличающиеся от показателей до лечения ($p < 0,05$).

** Различия недостоверны в сравнении с исходными показателями ($p > 0,05$).

УЗДС, с помощью которого можно наблюдать динамику уменьшения размеров флотирующей части и отсутствие нарастания тромба.