

**Кривощекоев Е.П.\*, Мигунов И.А.**

ГОУ ВПО «Самарский Государственный медицинский университет» Минздрава РФ

ГБУЗ «Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середавина», Самара, Россия.

## СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД В ЛЕЧЕНИИ ОСТРОГО ТРОМБОЗА ГЛУБОКИХ ВЕН ПРЕПАРАТОМ РИВАРОКСАБАН

### Резюме

Проведено проспективное клиническое исследование, целью которого было оценить эффективность, безопасность и удобство основной терапии венозного тромбоза пероральным антикоагулянтом ривароксабан с первых суток лечения. В исследование включали больных, поступивших в отделение сосудистой хирургии с инструментально верифицированным острым тромбозом глубоких вен нижних конечностей. В исследование были включены 39 больных, которым, начиная с первых суток, назначали ривароксабан по 15 мг 2 раза в день на срок до 3 недель от начала терапии, затем переходили на однократный ежедневный прием 20 мг препарата. Срок лечения составлял 3 месяца при дистальном тромбозе, 6 месяцев при спровоцированном проксимальном венозном тромбозе с обратимыми факторами риска; длительно (более 12 месяцев) при идиопатическом, рецидивирующем ТГВ, а также венозном тромбозе, развившемся на фоне наличия необратимых факторов риска (онкологическое заболевание). За весь период наблюдения не было зафиксировано геморрагических осложнений, рецидива или прогрессирования венозного тромбоза, а также развития легочной эмболии. Исследование показало, что применение ривароксабана один раз в сутки обеспечивает хорошую приверженность к лечению и низкий риск кровотечений.

**Ключевые слова:** тромбоз глубоких вен, пероральные антикоагулянты, тромбоз эмболия легочной артерии, ривароксабан

### Abstract:

Aim of prospective clinical study was to evaluate effectiveness, safety and convenience of treatment deep vein thrombosis with oral anticoagulant — Rivaroxaban from the 1st day of treatment. Study population: patients with verified acute deep vein thrombosis admitted to surgery clinic. 39 patients were included in study. Treatment: from the 1st day — Rivaroxaban 15 mg twice a day for period of three weeks, then 20 mg daily. Full treatment period was 3 months for distal vein thrombosis, 6 months for proximal vein thrombosis, 12 months for idiopathic, recidivous deep vein thrombosis and in case of deep vein thrombosis in patients with oncology. For the all period of treatment there were no recurrence, progression of deep vein thrombosis, hemorrhagic complications and pulmonary embolism. Results of this study show, that Rivaroxaban is well tolerated and well compliance drug for such type of patients.

**Key words:** deep vein thrombosis, oral anticoagulant, pulmonary embolism, Rivaroxaban

ВТЭО — венозные тромбозэмболические осложнения, МНО — международное нормализованное отношение, НМГ — низкомолекулярные гепарины, ТГВ — тромбоз глубоких вен, ТЭЛА — тромбоз эмболия легочной артерии, УЗАС — ультразвуковое ангиосканирование

Тромбоз глубоких вен (ТГВ) нижних конечностей является опасным заболеванием, встречающимся у 10–20% населения. Распространенность данного вида тромбозов очень велика и составляет от 50 до 160 случаев на 100 000 населения [1,6,11]. Данная патология при отсутствии лечения может привести к инвалидизации пациента и в 3–15% к смерти от тромбоз эмболии легочной артерии (ТЭЛА). Флеботромбоз нижних конечностей приводит к развитию посттромботической болезни, которая по данным В.С.Савельева (2010), у 30% пациентов так же ведет к инвалидности и ухудшению качества их жизни [7,12,13].

Основными методами лечения острого венозного тромбоза и профилактики ТЭЛА являются оперативное вмешательство, тромболитическая и антикоагулянтная терапия. При этом, несмотря на ряд

противопоказаний и осложнений, антикоагулянтная терапия при обоснованном подозрении на ТГВ должна быть начата до инструментальной верификации диагноза, являясь, таким образом, базовым способом лечения венозного тромбоза и профилактики ТЭЛА [2,3,4].

Принято делить периоды проведения антикоагуляции на 3 фазы. Вводной фазой называют терапию в первые 5–7 дней, основной (долгосрочной, «long-term») фазой — период от 7 дней до 3 мес., и продленной («extended») — терапию свыше 3 месяцев. Рекомендуемыми режимами антикоагуляции в нашей стране является начальная терапия нефракционированными или низкомолекулярными гепаринами (НМГ) либо фондапаринуксом с последующим переходом на антагонисты витамина К. Со-

\* Контакты. E-mail: walker02@mail.ru. Телефон: 8 (927)688-42-89

временный подход к терапии ТГВ — монотерапия препаратом ривароксабан, то есть использование одного препарата с первого дня заболевания для лечения и вторичной профилактики.

Длительность лечения антикоагулянтными препаратами зависит от характера тромбоза (спровоцированный или идиопатический) и уровня поражения конечности (дистальный или проксимальный тромбоз). Несмотря на то, что антагонисты витамина К показали высокую эффективность, которая выражается в более чем 5-кратном снижении риска рецидива венозных тромбозических осложнений (ВТЭО), их применение сопряжено с существенными недостатками, такими как 3-кратное увеличение риска геморрагических осложнений, необходимость постоянного лабораторного мониторинга степени гипокоагуляции и коррекции дозы препарата, взаимодействие с пищей и другими лекарственными средствами (Савельев В.С., 2010; Guyatt G.H., 2012). Баланс между риском и пользой длительной антикоагулянтной терапии остается предметом дискуссий, даже несмотря на сохраняющуюся на протяжении длительного времени высокую вероятность рецидива ТГВ после первично перенесенного эпизода. Таким образом, давно назрела необходимость появления безопасного, эффективного, простого в применении альтернативного перорального антикоагулянта.

В последние годы в распоряжении ангиохирургов, флебологов, ангиологов стали появляться новые антикоагулянтные средства — пероральные ингибиторы Ха фактора и тромбина, эти препараты продемонстрировали высокую эффективность в лечении тромбозов глубоких вен и их осложнений. Особую ценность представляют литературные данные об эффективности новых пероральных антикоагулянтов по результатам их применения в клинической практике в отделениях сосудистой хирургии и хирургических отделений поликлиник [5,8,9]. Одним из таких препаратов является ривароксабан (Ксарелто).

Препарат ривароксабан — прямой пероральный ингибитор Ха фактора свертывания. С 2008 г. после успешно проведенных исследований III фазы RECORD 1–4, в которых ривароксабан показал эффективность, превосходящую стандартный подход, активно применяется для первичной профилактики ВТЭО у пациентов, подвергающихся большим ортопедическим оперативным вмешательствам на нижних конечностях в дозе 10 мг 1 раз в сутки. Результаты клинических исследований были подтверждены в большом наблюдательном исследовании XAMOS, где ривароксабан в условиях реальной практики также продемонстрировал превосходство в эффективности по сравнению со стандартной терапией.

В 2012 году ривароксабан вошел в 9-ю редакцию рекомендаций Американского общества торакальных

врачей «American College of Chest Physicians, ACCP) по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов, как единственный новый пероральный антикоагулянт, обладающий доказанной эффективностью в предотвращении тромбозических событий у пациентов с ТГВ уже с первого дня монотерапии. А в 2013 году ривароксабан одобрен в РФ для лечения ТГВ и ТЭЛА и профилактики их рецидивов в дозе 15 мг 2 раза в день в течение первых 3 недель с последующим переходом на дозу 20 мг один раз в день для дальнейшего лечения и профилактики рецидивов ТГВ и ТЭЛА. Таким образом, ривароксабан стал первым препаратом среди всех новых оральных антикоагулянтов, зарегистрированных по показанию ТГВ и ТЭЛА.

Цель настоящего исследования — оценить эффективность, безопасность и удобство основной терапии венозного тромбоза пероральным антикоагулянтом ривароксабан, с первых суток лечения.

Проведено проспективное клиническое исследование. Критериями включения в исследование служили инструментально подтвержденный симптомный тромбоз глубоких вен нижних конечностей, подписанное информированное согласие на участие в исследовании. Всем больным, вошедшим в исследование, выбирали альтернативный антикоагулянт самостоятельно на основании осведомленности о достоинствах и недостатках стандартной терапии и наличия доказательной базы по новым препаратам. В исследование включали больных, поступивших в отделение сосудистой хирургии Самарской областной клинической больницы им. В.Д. Середавина в 2014 г. с инструментально верифицированным острым тромбозом глубоких вен нижних конечностей. Всем больным, начиная с первых суток, назначали ривароксабан по 15 мг 2 раза в день на срок до 3 недель от начала терапии, затем переходили на однократный ежедневный прием 20 мг препарата. Срок лечения составлял 3 месяца при дистальном тромбозе, 6 месяцев при спровоцированном проксимальном венозном тромбозе с обратимыми факторами риска; длительно (более 12 месяцев) при идиопатическом, рецидивирующем ТГВ, а также венозном тромбозе, развившемся на фоне наличия необратимых факторов риска (онкологическое заболевание). Во всех наблюдениях антикоагулянтная терапия на стационарном и амбулаторном этапах лечения сочеталась с компрессией нижних конечностей эластическим трикотажем с давлением 23–32 мм рт.ст. и применением флебопротекторов: сочетание гесперидина с диосмином или монотерапия диосмином.

В исследование были включены 39 больных (21 мужчина и 18 женщин) в возрасте от 29 до 78 лет (средний возраст  $54,0 \pm 4,5$  года). При первичном ультразвуковом ангиосканировании (УЗАС) у 19 (48%) больных был выявлен проксимальный тромбоз, у

20 (52 %) — дистальный. Срок от начала заболевания до госпитализации в стационар составил от 1 до 8 суток, в среднем  $3,5 \pm 1,5$  суток.

Всем больным была проведена оценка на предмет наличия факторов риска развития венозных тромбозов (варикозная болезнь, посттромботическая болезнь в анамнезе, онкологические заболевания, прием оральных контрацептивов, травма или операция за 4 недели и менее до развития тромбоза, иммобилизация нижних конечностей или длительное нахождение в ограниченном пространстве, парезы и параличи нижних конечностей). После окончания постельного режима всем пациентам проведено полное обследование для выявления онкологической патологии. У 8 (20,5 %) человек впервые выявлено онкологическое заболевание. У 14 (35 %) выявлены генетические мутации, приводящие к развитию тромбофилии. У остальных пациентов 17 (44,5 %) провоцирующие факторы отмечены не были, и тромбоз расценивался как идиопатический.

После окончания стационарного этапа лечения, продолжительность которого составила 7–10 суток (в среднем  $8 \pm 1$  суток), больные продолжили антикоагулянтную терапию ривароксабаном в амбулаторном режиме под наблюдением ангиолога или хирурга поликлиники, в том числе и пациенты с выявленным онкологическим заболеванием. Больные наблюдались в течение 3–6 месяцев от начала заболевания. Дизайн исследования подразумевал визиты пациентов каждые 2 недели в первый месяц, затем через каждые 3 месяца от начала лечения. В первый месяц проводилось физикальное обследование для выявления клинических признаков ретромбоза, легочной эмболии и геморрагических осложнений. При осмотре, через 3 и 6 месяцев от начала терапии, проводилось УЗАС вен нижних конечностей.

Конечными точками эффективности были:

- 1) развитие клинических признаков легочной эмболии,
- 2) инструментально подтвержденный рецидив или нарастание венозного тромбоза

Конечными точками безопасности — геморрагические осложнения.

Геморрагические осложнения были разделены на три группы:

*Большие:* кровотечения, потребовавшие гемотрансфузии или локализующиеся в анатомически значимых областях: полости черепа, спинномозговом канале, суставной полости, перикарде, ретроперитонеальном пространстве, внутримышечное с развитием компартмент-синдрома, внутриглазное, или приведшее к летальному исходу.

*Значимые:* кровотечения, не соответствующие критериям «большого», но потребовавшие медицинского вмешательства для достижения гемостаза или временной приостановки антикоагулянтной терапии.

*Малые:* любые кровотечения или кровоизлияния в мягкие ткани, не соответствующие критериям «большого» и «значимого», не потребовавшие обращения к врачу и приостановки антикоагулянтной терапии.

Через 3 месяца под наблюдением оставались все 39 пациентов, что указывает на высокую приверженность к терапии, из которых 11 больных с дистальной локализацией венозного тромбоза и обратимыми факторами риска завершили курс антикоагулянтной терапии. Геморрагических осложнений в этой группе пациентов отмечено не было. В течение 6 месяцев под наблюдением находились 24 (86 %) человека. За период наблюдения не было зафиксировано рецидива или прогрессирования венозного тромбоза, а также развития легочной эмболии.

Развитие геморрагических осложнений в этой группе было выявлено у 3 (12,5 %) больных, все они были малые, значимых и больших кровотечений не было. Приостановки антикоагулянтной терапии, даже временной, не потребовалось. Все наблюдаемые пациенты принимали ривароксабан по предложенной схеме, не было ни одного пациента, досрочно прекратившего прием препарата. Таким образом, применение ривароксабана один раз в сутки обеспечило не только лучшую приверженность к лечению, но и снижение риска развития кровотечений.

Полученные нами данные в общем согласуются с результатами рандомизированного исследования EINSTEIN DVT, посвященного сравнению эффективности и безопасности терапии венозного тромбоза препаратом ривароксабан и эноксапарин+антагонисты витамина К [EINSTEIN Investigators, 2010].

По сравнению со стандартной терапией антагонистами витамина К, важно отметить несколько отличий. Во-первых, ривароксабан возможно применять с первого дня терапии венозного тромбоза, нет необходимости назначать нефракционированный гепарин или низкомолекулярный гепарины, в ряде случаев с дистальными тромбозами сроком возникновения более 7 дней, возможно отказаться от госпитализации таких пациентов в стационар и рекомендовать амбулаторный прием ривароксабана под контролем ангиолога или хирурга поликлиники. Во-вторых, применение нового перорального антикоагулянта не требует индивидуального подбора дозы, коррекции дозы в соответствии с диетическими предпочтениями и параллельным приемом других лекарственных средств. Поэтому нет необходимости в регулярном лабораторном мониторинге, по-

стоянном подборе дозы препарата в случаях высоких колебаний МНО в анализах пациента, что особенно удобно для жителей, отдаленных от центральных районных больниц.

Таким образом, полученные результаты подтверждают эффективность, безопасность, удобство применения препарата ривароксабан, начиная с первого дня терапии венозного тромбоза, высокую приверженность к терапии препаратом, являющимся современной альтернативой стандартной антикоагулянтной терапии.



### Список литературы

1. Бокерия Л.А., Михайличенко М.В., Коваленко В.И. Методы профилактики тромбоза глубоких вен после операций по поводу варикозной болезни вен нижних конечностей. *Ангиология и сосудистая хирургия* том. 20 № 2 2014; 53–54.
2. Кузьмин А.В., Богданова Л.А. Организация профилактики венозных тромбозомболических осложнений с использованием клинической информационной системы ДОКА+ в региональной клинической больнице. *Флебология* том 6 № 3 2014; 6–9.
3. Кривоцеков Е.П., Дмитриева И.А., Губанова Т.А. Флебологическая помощь больным с осложненными формами хронической венозной недостаточности на амбулаторном этапе. *Флебология* № 2 том 8 2014; 117–118.
4. Кривоцеков Е.П., Романов В.Е., Дмитриева И.А. Консервативное лечение осложненных форм хронической венозной недостаточности на фоне сахарного диабета. *Флебология* № 2 том 8 2014; 118.
5. Кривоцеков Е.П., Дмитриева И.А., Алексеев А.В., Мельник Н.В. Хирургическое лечение больных с осложненными формами варикозной болезни нижних конечностей в условиях ангиологического дневного стационара. *Вестник всероссийского общества специалистов по медико-социальной экспертизе, реабилитации и реабилитационной индустрии* № 3 2013; 94–99.
6. Савельев В.С., Кириенко А.И., Золотухин И.А., Андрияшкин В.В. Профилактика послеоперационных венозных тромбозомболических осложнений в российских стационарах. *Флебология* № 3 2010; 3–8.
7. Савельев В.С., Чазов Е.И., Гусев Е.И., Кириенко А.И. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозомболических осложнений. *Флебология* 2010; 5–6.
8. Шилова А.Н., Карпенко А.А., Кармодорова Н.А., Старосоцкая М.В., Клеванец Ю.Е. Особенности терапии ТЭЛА при гематогенной тромбофилии. *Ангиология и сосудистая хирургия* том. 19 № 3 2013; 71–73.
9. Angelli G. Current issues in anticoagulation. *Patophysiol. Haemost. Tromb.* 2005; 2–9.
10. EINSTEIN Investigators. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *Engl Med* 2010; 2499–2510.
11. Dmitrieva I, Krivoshchekov E. Flebological help patients with complicated forms of chronic venous insufficiency. 24 Conference of the European Wound Management Association EWMA 2014 Madrid Spain Espana 2014; 360.
12. Guyatt G.H., Akl E.A., Crowther M., Gutterman D.D., Schunemann H.J. American College of Chest Physicians Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis Panel. Executive summary: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 7–47.
13. Naess LA., Christiansen S.C., Romundstad P., Cannegieter S.C., Rosendaal F.R., Hammerstrom J. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. *Thromb Haemost* 2007; 692–699.

*Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов.*

## ТРОМБОЗ ГЛУБОКИХ ВЕН НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

**Синонимы:** Глубокий венозный тромбоз. Острый тромбоз глубоких вен. Флебит глубоких вен. Тромбофлебит глубоких вен. Острая венозная недостаточность нижних конечностей.

**Тромбоз глубоких вен нижних конечностей** — формирование одного или нескольких тромбов в пределах глубоких вен нижних конечностей или таза, сопровождаемое воспалением сосудистой стенки. Может осложняться нарушением венозного оттока и трофическими расстройствами нижних конечностей, флегмоной бедра или голени, а также ТЭЛА. **Флеботромбоз** — первичный тромбоз вен нижних конечностей, характеризующийся непрочной фиксацией тромба к стенке вены. **Тромбофлебит** — вторичный тромбоз, обусловленный воспалением внутренней оболочки вены (эндофлебит). Тромб прочно фиксирован к стенке сосуда, поэтому ТЭЛА при тромбофлебите происходит реже, чем при флеботромбозе.

Частота. В развитых странах -1:1 000 населения, чаще у лиц старше 40 лет.

### КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

- Глубокий венозный тромбоз (подтверждённый флебографией) имеет классические клинические проявления лишь в 50% случаев
- Первым проявлением заболевания у многих заболевших может быть ТЭЛА
- Жалобы: чувство тяжести в ногах, распирающие боли, стойкий отёк голени или всей конечности
- Острый тромбофлебит: увеличение температуры тела до 39°C и выше
- Местные изменения
- Симптом Пратта: кожа становится глянцевой, чётко выступает рисунок подкожных вен
- Симптом Пайра: распространение боли по внутренней плоскости стопы, голени или бедра
- Симптом Хоманса: боль в голени при тыльном сгибании стопы
- Симптом Ловенберга: боль при сдавлении голени манжетой аппарата для измерения АД при величине 80—100 мм рт.ст., в то время как сдавление здоровой голени до 150—180 мм рт.ст. не вызывает неприятных ощущений
- На ощупь больная конечность холоднее здоровой
- При тромбозе вен таза наблюдают лёгкие перитонеальные симптомы и иногда динамическую кишечную непроходимость.

**МКБ-10. 180 Флебит и тромбофлебит**