

Антикоагулянтная терапия в лечении острых тромбозов глубоких и поверхностных вен нижних конечностей

В.Н. Золкин, И.С. Тищенко

Кафедра хирургических болезней
педиатрического факультета РГМУ, Москва

Острые тромбозы глубоких вен и тромбозы поверхностных вен нижних конечностей являются распространёнными заболеваниями и встречаются у 10–20 % населения [1]. При этом частота тромбозов глубоких вен (ТГВ) составляет от 50 до 160 случаев на 100 тыс. населения [2, 3]. Главная опасность этих заболеваний обусловлена таким нередким осложнением, несущим угрозу летального исхода, как тромбоэмболия лёгочной артерии (ТЭЛА). ТЭЛА встречается приблизительно в 10 % случаев ТГВ [4]. Вместе с этим, данные стационаров свидетельствуют о том, что частота ТЭЛА составляет от 20 до 70 случаев на 100 тыс. населения [4, 5]. Математические подсчёты позволяют предположить, что за год в США происходит до 630 тыс. случаев ТЭЛА [6]. ТЭЛА занимает 4-е место по частоте летального исхода в развитых странах, а среди сердечно-сосудистых причин – третье место после инфаркта миокарда и острого нарушения мозгового кровообращения. Десятая часть всех смертей в стационаре обусловлена ТЭЛА и наблюдается у 76 % нехирургических пациентов. При этом приблизительно 75 % ТЭЛА протекают бессимптомно [7].

В середине XX века немецкий патолог Рудольф Вирхов описал основные механизмы внутрисосудистого свёртывания крови. Классическая триада Вирхова включает три фактора, приводящие к формированию тромба в просвете вены, – замедление кровотока, изменение состава крови в сторону повышения коагуляции и повреждение эндотелия сосудистой стенки. Эндотелий сосуда является ключевой структурой в предотвращении развития венозного тромбоза и играет роль физиологического барьера, защищающего кровь от тромбогенной поверхности субэндотелиального слоя. Кроме этого, он синтезирует антикоагулянтные вещества, является ингибитором тромбообразования и агрегации тромбоцитов и активирует фибринолиз. При травме происходит адгезия и миграция лейкоцитов, которые разрушают эндотелиальный слой и обнажают субэндотелиальный слой. Циркулирующие тромбоциты активируются и начинается агрегация тромбоцитов – первый шаг в формировании тромба.

Поскольку заболевание полиэтиологично, отдельные компоненты триады Вирхова могут играть различную роль у различных больных.

Известно, что развитие острого венозного тромбоза может быть обусловлено дефицитом анти-

тромбина III, белков S и C, мутацией генов V фактора и протромбина. Приём пероральных контрацептивов, беременность и онкологические заболевания также повышают риск венозного тромбообразования. Немаловажное значение имеют местные факторы, также механическая компрессия вен или длительная иммобилизация также приводят к тромбообразованию в местах замедления кровотока, как правило, в месте расположения венозных клапанов или в межмышечных венах.

Кроме этого известно, что наиболее частыми факторами риска возникновения острого венозного тромбоза являются: пожилой возраст, ожирение, оперативное вмешательство, варикозная болезнь и хроническая венозная недостаточность, наличие онкологического заболевания, длительный постельный режим, тяжёлая недостаточность кровообращения II–III степени, беременность и роды, приём эстрогенов, генетически-обусловленные врождённые тромбофилии, переломы костей нижних конечностей, длительные путешествия, вирусные и бактериальные инфекции.

Острому тромбозу поверхностных вен или как в последнее время принято называть варикотромбозу очень часто предшествуют: острые респираторные заболевания дыхательных путей, тонзилиты, аллергические состояния, переохлаждения, злоупотребление жирной пищей, алкоголем, никотином [8]. Однако все эти перечисленные факторы можно смело отнести и к ТГВ.

В отличие от варикотромбозов, ТГВ зачастую протекают со скрытой клинической картиной, а первым проявлением нередко бывает тромбоэмболия лёгочной артерии (ТЭЛА).

В связи с вышесказанным особое значение приобретает диагностика заболевания, наиболее значимую роль в которой принадлежит дуплексному ангиосканированию и рентгеноконтрастной ангиографии.

Дуплексное сканирование включает в себя билатеральное исследование вен нижних конечностей, вен малого таза и нижней полой вены. В целом, согласно некоторым исследованиям, чувствительность и специфичность ультразвука крайне высока и превышает 90 % [9, 10]. При этом, адекватно оценить все три пары вен голени возможно только в 60–90 % случаев [11]. Вместе с этим, дуплексное сканирование имеет большое значение в дифференциальной диагностике у больных при подозрении на ТГВ. Исследование позволяет такие заболевания, имитирующие похожую клиническую картину, как межмышечная гематома, лимфостаз, обострение хронической венозной недостаточности, сдавление вен извне, острое воспаление или обострение хронических дегенеративных поражений суставов [12].

Дуплексное исследование имеет ряд ограничений, касающихся диагностики состояния вен выше паховой связки. В экстренных ситуациях при неподготовленном кишечнике, при развитой подкожно-жировой клетчатке или наличии асцита подвздошные вены и нижнюю полую вену визуализировать на всём протяжении достаточно сложно. Более точную диагностику в определении распространённости и наличия или отсутствия флотации тромба в илиокавальной зоне даёт ангиографическое исследование. Оно показано большинству больных, у которых клинически и по данным ультразвукового исследования тромб распространяется проксимальнее паховой складки и у которых нет непереносимости на йодсодержащее контрастное вещество.

При наличии тромботического процесса в подвздошных венах и нижней полой вене выполняется ретроградная илиокаваграфия, что позволяет чётко определить проксимальную границу тромба и его

характер. Тактика лечения и показания к хирургическому лечению определяются локализацией тромба и его характером. Указания на флотирующий эмбологенный характер тромбоза диктует необходимость в активной хирургической тактике.

В нашей клинике придерживаются следующей тактики хирургического лечения: флотирующий тромбоз в подколенной или поверхностной бедренной вене (ПБВ) > 3 см диктует необходимость перевязки ПБВ рассасывающейся лигатурой ниже впадения глубоких бедренных вен. При флотирующем тромбе в общей и наружной подвздошной вене при проходимых глубоких бедренных венах мы выполняем тромбэктомия из одноименных вен, перевязку ПБВ ниже устья глубоких бедренных вен рассасывающейся лигатурой. Флотирующие тромбозы общей подвздошной вены и нижней полую вены делают оправданным имплантацию кава-фильтра или пликацию нижней полую вены ниже впадения почечных вен. При распространении тромба в нижнюю полую вену до уровня и проксимальнее почечных вен мы выполняем тромбэкстракцию из нижней полую вены, реолитическую тромбэктомию и затем имплантацию кава-фильтра.

При тромбэктомиях из илеофemorального сегмента возможно возникновение ретромбоза, риск которого возрастает при наличии остаточных тромботических масс, плотно фиксированных к поверхности эндотелия венозной стенки, отсутствии адекватного хорошего кровотока по впадающим глубоким венам выше зоны лигированной магистральной вены, относительно «старом» тромбозе давностью более 10 суток. В этих ситуациях тромбэктомия должна сопровождаться наложением артериовенозной фистулы. Это позволяет значительно усилить скорость кровотока в вене и предотвратить возникновение ретромбоза.

При варикотромбофлебитах вопрос о хирургическом лечении встает только, если тромбоз происходит в бассейне большой или малой подкожных вен. Операцию Троянова–Тренделенбурга мы выполняем, если уровень воспаления при восходящем сафенотромбозе распространяется на бедро [13].

Одновременно ведущим методом лечения тромбофлебита подкожных вен является консервативная терапия, включающая в себя назначение нестероидных противовоспалительных препаратов (НСПВП), антитромбоцитарных препаратов, эластической компрессии.

Вопрос о целесообразности применения антикоагулянтной терапии при тромбофлебитах в настоящее время дискуссионен. В одном исследовании, охватившем 436 больных, при сравнении эффективности назначения НМГ с назначением компрессионного трикотажа и НСПВП в течение 10 суток было доказано, что НМГ эффективнее и в предотвращении прогрессирования тромба, и в профилактике ТЭЛА [14].

По нашему мнению, необходимость в применении антикоагулянтов возникает у больных с поверхностными тромбофлебитами большой и малой подкожных вен только в случае перехода тромба в систему глубоких вен при риске ТЭЛА или сопутствующем тромбозе глубоких вен. Частота этого, по данным разных авторов и нашим данным, колеблется от 6,2 до 10 %. Накопленный в клинике хирургических болезней педиатрического факультета РГМУ на базе ГКБ № 57 огромный опыт лечения этих больных (более тысячи пациентов) доказывает правоту нашей тактики лечения – ни у одного больного с поверхностными тромбофлебитами вен конечностей без перехода на глубокую венозную систему мы не наблюдали случаев ТЭЛА.

Одним из самых эффективных компонентов консервативного лечения острых венозных тром-

бозов является антикоагулянтная терапия. Во всех случаях (за исключением наличия противопоказаний) при остром тромбозе глубоких вен лечение начинают с прямых антикоагулянтов: нефракционированный гепарин (НФГ) или низкомолекулярные гепарины (НМГ) в течение минимум 5 суток. Сразу после поступления в хирургическое отделение больным с острым флеботромбозом назначают антикоагулянты прямого действия: гепарин по 30 тыс. ЕД в сутки внутривенно или подкожно. Эффективность антикоагулянтной терапии нефракционированным гепарином определяется удлинением времени свертывания крови в 1,5–2,5 раза от исходного; увеличением активированного частичного тромбопластинового времени в 1,5–2,5 раза.

Гепарин впервые был выделен в 1916 г. из печени, в фармакологической промышленности его получают из лёгких крупного рогатого скота. По своей химической природе он является гликозаминогликаном. НФГ – комплексный препарат, содержащий фракции с разной длиной полимерной цепи, определяющие разномолекулярность массы (от 3 до 40 тыс. Д) биологически активных веществ. НФГ, связываясь с антитромбином-III (АТ-III), активизирует и блокирует тромбообразование на различных этапах свёртывающей системы крови, что и определило характеристику «прямого» антикоагулянта [15]. Несмотря на почти столетнюю историю гепарина, этот препарат остаётся стандартом антикоагулянтной терапии, так как этот препарат можно вводить через инфузомат и при необходимости быстро корректировать дозу вводимого антикоагулянта.

Низкомолекулярные «фракционированные» гепарины, относительно недавно появившиеся на рынке, состоят из смеси полисахаридов гликозаминогликанов низкой молекулярной массы, которая колеблется в пределах от 1000 до 10 тыс. Дальтон. Сперва препараты этой группы стали применяться в Канаде, Европе и Австралии, а с 1999 г. одобрены FDA для применения в США.

Из-за размеров НМГ, их фармакология и фармакокинетика отличается от гепарина. НМГ сильнее влияют на фактор Ха, чем на фактор Па (тромбин), что даёт более выраженное подавление образования тромбина: инактивация одной молекулы фактора Ха может предотвратить синтез примерно 50 молекул фактора Па. НМГ угнетают высвобождение фактора Виллебранда, что предотвращает его острофазное увеличение. НМГ сильнее влияют на высвобождение ингибитора активатора плазминогена, что расширяет комплексное антитромботическое действие. НМГ меньше связываются с тромбоцитами и тромбоцитарным фактором IV, поэтому вероятность развития аутоиммунной тромбоцитопении становится ниже. НМГ слабее влияют на проницаемость сосудов, с чем связано меньшее число кровотечений при их использовании. Все НМГ легко абсорбируются с подкожно-жировой клетчатки и обладают намного более долгим периодом полувыведения, лучшей биодоступностью при более низких дозах, чем НФГ, и являются более предсказуемыми в зависимости от дозирования [16]. Доза вводимого НМГ зависит от массы больного и показаний. Лечебная доза в 2 раза больше профилактической. При осложнениях в виде кровотечений протамин сульфат только частично блокирует антикоагуляционный эффект НМГ, и при серьёзных кровотечениях вводят свежемороженную плазму. Преимущества НМГ позволили назначать их однократно или дважды в сутки без лабораторного контроля за параметрами коагуляции. НМГ меньше влияют на тромбоциты, однако риск гепарин-индуцированной тромбоцитопении всё-таки сохраняется на уровне 1 %.

Результаты 14 больших рандомизированных исследований [17] доказали высокую эффективность НМГ в начале лечения ТГВ и преимущества перед стандартным НФГ по следующим параметрам: быстрее происходит лизис тромба (определяемый на контрольных венографиях); наблюдается меньше осложнений в виде кровотечений; отмечается более низкая летальность за 90 дней у больных с онкологическими заболеваниями и меньший риск рецидива ТГВ; отсутствие необходимости в лабораторном контроле.

В целом, преимущества НМГ по сравнению с обычными гепаринами следующие:

1. Большая эффективность [18].
2. Меньшая кратность введения.
3. Меньше осложнений (гепарин-индуцированная тромбоцитопения, остеопороз) [19, 20].
4. Возможность лечения в амбулаторных условиях.
5. Нет необходимости в лабораторном контроле.
6. Экономическое преимущество – снижение стоимости лечения до 60 % по сравнению с НФГ особенно у амбулаторных больных [21].

Имеющиеся ряд недостатков НМГ не имеют принципиального значения:

1. Не применяются у больных с гепарин-индуцированной тромбоцитопенией.
2. Не оценивается эффективность через АЧТВ.
3. Не применяются при эпидуральной анестезии.

Появление и широкое внедрение НМГ постепенно вытесняет НФГ из традиционной схемы лечения. В подтверждение этого можно привести постулат, выдвинутый в одном из наиболее авторитетных руководств по сосудистой хирургии в 2005 году: «Поскольку НМГ становятся более доступными для применения, они заменили внутривенное введение НФГ при лечении ТГВ» [22].

Это утверждение имеет так же экономическое обоснование. По мнению ряда авторов, применение НМГ по сравнению с внутривенным введением НФГ экономически эффективнее как при стационарном, так и при амбулаторном применении [23].

Длительность антикоагулянтной терапии зависит от риска повторного тромбоза. Если риск повторного тромбоза небольшой (т. е. тромбоз глубоких вен/ТЭЛА вследствие травмы или операции; гетерозигот по фактору Лейдена V) – длительность последующей антикоагулянтной 3 месяца. Если риск – средний (т. е. идиопатический тромбоз; первый рецидив ТГВ/ТЭЛА; сохраняющиеся факторы тромбоза: онкологическое заболевание, контрацептивы, иммобилизация, дефицит протеина С и S) – длительность лечения составит более 6 месяцев. При высоком риске тромбообразования (т. е. врожденная тромбофилия – гомозиготы по фактору Лейдена, дефицит антифосфолипидных антител; рецидив ТГВ/ТЭЛА более 2 раз) – назначение антикоагулянтов пожизненное [24, 25].

Необходимо отметить, что назначать НМГ можно на очень длительный срок, они могут быть достойной альтернативой варфарину. В одном исследовании у больных с онкологическими заболеваниями НМГ назначали в течение 6 месяцев, недостатков перед варфарином не отмечено [26].

Одним из наиболее широко используемых НМГ для лечения ТГВ является Фраксипарин®. Мировой опыт располагает наибольшим числом больных в опубликованных данных клинических исследований по лечению ТГВ (более 1600 исследований). Согласно этим публикациям, частота тромбоэмболии лёгочной артерии (ТЭЛА) при применении Фраксипарина® составила 0–7,1 % по сравнению с 4,2–14,1 % НФГ. Это единственный

НМГ, показавший значительное снижение относительного риска кровотечения в сравнении с НФГ (61 %, $p < 0,04$) [27, 28].

Во второй половине 90-х годов XX века появилась новая генерация этого препарата – Фраксипарин® форте. В нашей стране он зарегистрирован в 2000 году. Фраксипарин® форте (удвоенная концентрация надропарина кальция в том же объёме). Форма выпуска: инъекционный раствор выпускается в предварительно наполненных безопасных шприцах.

В 1998 году были опубликованы результаты сравнительного исследования двух схем подкожного введения низкомолекулярного гепарина при лечении ТГВ [29]. В этом многоцентровом двойном–слепом клиническом исследовании сравнили два режима введения надропарина у пациентов с ТГВ – один раз в сутки и два раза в сутки. В исследовании принимали участие 70 европейских центров. Целью этого исследования была демонстрация биоэквивалентности двух режимов использования препаратов: обычного Фраксипарина® и Фраксипарина® Форте при лечении тромбоза глубоких вен. Препарат использовался у пациентов с так называемыми проксимальными венозными тромбозами (тромбоз подколенной вены и выше). Дозировка препарата выбиралась в соответствии с массой пациента из расчёта 0,1 мл на 10 кг массы. Рандомизацию прошёл 651 пациент. Пациенты были разделены на две группы. В первой группе использовался Фраксипарин® форте (316 пациентов), вторая группа – 335 больных, которым антикоагулянтная терапия проводилась Фраксипарином®. Длительность лечения составляла от 5 до 12 дней. Пациентам с первого или со второго дня терапия дополнялась назначением непрямых антикоагулянтов, продолжительность приёма которых достигала трёх месяцев.

Полученные данные показали, что случаи неэффективности при однократном приёме даже несколько ниже, чем при двукратном введении препарата. Неэффективность лечения при использовании Фраксипарина® форте составила 4,1 %, при использовании Фраксипарина® – 7,2 %, частота крупных кровотечений 1,3 и 1,2 % соответственно. Таким образом, это исследование продемонстрировало биоэквивалентность однократного применения Фраксипарина® форте и Фраксипарина® дважды в день.

Мы располагаем опытом лечения 176 больных Фраксипарином® и Фраксипарином® форте при ТГВ. У 26 пациентов флеботромбоз локализовался в нижней полой вене, у 91 – в подвздошно-бедренном сегменте, у 59 больных – в поверхностной бедренной или подколенной венах. Средний возраст больных составил 58,3 года.

Из них 117 пациентов получали Фраксипарин® и 59 пациентов Фраксипарин® форте в дозировке 0,1 мл на 10 кг массы. Продолжительность лечения составляла 10 дней. За 5 дней до отмены прямого антикоагулянта дополнительно назначали непрямой антикоагулянт – варфарин. Это позволяло нам выбрать оптимальную дозу варфарина для дальнейшей терапии на амбулаторном этапе лечения.

Методы лабораторного контроля применения антикоагулянтов включали: определение времени свёртываемости и АЧТВ для пациентов получающих НФГ, МНО – подбор дозировки варфарина. При терапии Фраксипарином® форте не использовали лабораторный контроль.

Эффективность антикоагулянтной терапии оценивалась на:

- клинической оценке:
 - ✓ динамики отёка;
 - ✓ снижения болевого синдрома;

- ✓ наличия или отсутствия ТЭЛА;
- ✓ частоте и выраженности специфических осложнений, вызванной антикоагулянтной терапией;
- данных ультразвукового ангиосканирования:
 - ✓ динамика тромботического процесса в проксимальном или дистальном направлении;
 - ✓ фиксация тромба при исходно флотирующем характере тромбоза;
 - ✓ появление реканализации.

По нашим результатам, эффективность этих двух антикоагулянтов абсолютно сопоставима. У всех больных был получен хороший клинический результат. Клинических проявлений ТЭЛА не отмечено. Кроме этого, таких специфических осложнений как гепарин-индуцированная тромбоцитопения, геморрагические осложнения у исследуемых пациентов не отмечали. По данным динамического ультразвукового контроля (3-й и 10-й день лечения), границы исходного венозного тромбоза не менялись, достоверных признаков ранней реканализации на 10-й день терапии не отмечено.

Фраксипарин® применялся и у больных, у которых тромбоз носил флотирующий характер, т. е. являлся эмбологенно опасным. Необходимо подчеркнуть, что все эти пациенты перенесли различные вмешательства, которые требуют особой настороженности, с точки зрения развития геморрагических осложнений в послеоперационном периоде. В этих случаях риск ретромбоза должен быть минимальным, а это в свою очередь зависит не только от непосредственного успеха операции, но и проведения адекватной антикоагулянтной терапии в послеоперационном периоде.

Двадцати трём больным была выполнена тромбэктомия из общей бедренной вены и перевязка поверхностной бедренной вены, 14 – перевязка поверхностной бедренной вены. 47 пациентам имплантирован кава-фильтр. Одному пациенту выпол-

нена катетерная тромбэктомия из нижней полой вены и имплантация кава-фильтра. В группе оперированных больных не отметили ни одного случая послеоперационных осложнений. В последние годы мы широко используем тромбэктомию при флотирующем характере тромба. Выполнение этой операции позволяет снизить степень хронической венозной недостаточности при возникновении посттромботической болезни.

Антикоагулянтная терапия при острых тромбозах глубоких вен является основным методом консервативного лечения. Преимущества перед НФГ и большая безопасность применения НМГ делает их препаратами выбора. Возможность длительного применения НМГ дает ещё одно неоспоримое преимущество перед НФГ. Наш опыт свидетельствует о целесообразности использования антикоагулянтной терапии при тромбозах поверхностных вен в случаях распространения тромбоза в глубокую венозную систему. Активная хирургическая тактика в сочетании с адекватной антикоагулянтной терапией позволяет добиться хороших результатов лечения при острых эмбологенных тромбозах системы нижней полой вены.

Литература

1. Widmer L.K., Stahelin H.B., Nissen C. et al. Venen-, Arterienkrankheiten, koronare Herzkrankheiten bei Berufstätigen: epidemiologische Untersuchung. Basler Studie I–III 1981; 1959–1978.
2. Silverstein M.D., Heit J.A., Mohr D.N., Petterson T.M., O'Fallon W.M., Melton L.J. 3rd. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study // Arch Intern Med. 1998; Mar 23; 158: 6: 585–93.
3. Nordstrom M., Lindblad B., Bergqvist D., Kjellstrom T. A prospective study of the incidence of deep-vein thrombosis within a defined urban population // J Intern Med. 1992; 232: 155–60.
4. Beyth R.J., Cohen A.M., Landefeld C.S. Long-term outcome of deep vein thrombosis // Arch Intern Med. 1995; 155: 1031–7.
5. Anderson F.A., Wheeler H.B., Goldberg R.J., Hosmer D.W., Patwardhan N.A., Jovanovic B. et al. A population-based perspective of the hospital inci-

Информация о препарате

ФРАКСИПАРИН® (GlaxoSmithKline) Надропарин кальция Раствор для п/к введения

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

Антикоагулянт прямой.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Профилактика тромбозомболических осложнений при общехирургических и ортопедических вмешательствах; у больных с высоким риском тромбообразования (при острой дыхательной и/или сердечной недостаточности в условиях отделения интенсивной терапии; нестабильной стенокардии, инфаркте миокарда без зубца Q). Лечение тромбозов. Профилактика свёртывания крови во время гемодиализа.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к надропарину или любому другому компоненту препарата. Тромбоцитопения при применении надропарина в анамнезе. Признаки кровотечения или повышенный риск кровотечения, связанный с нарушением гемостаза, за исключением ДВС-синдрома, не вызванного гепарином. Органические поражения органов со склонностью к кровоточивости (например, острая язва желудка или двенадцатиперстной кишки). Травмы или оперативные вмешательства на головном или спинном мозге или на глазах. Внутричерепное кровоизлияние. Острый септический эндокардит. Тяжёлая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) у пациентов, получающих Фраксипарин с целью лечения тромбозов, нестабильной стенокардии и инфаркты миокарда без зубца Q. Детский возраст (< 18 лет).

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ

Образование маленькой подкожной гематомы в месте инъекции. Большие дозы могут провоцировать кровотечения различных лока-

лизаций и лёгкую тромбоцитопению (тип I), которая обычно исчезает в процессе дальнейшей терапии. Возможно временное умеренное повышение уровня печёночных ферментов (АЛТ, АСТ).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Особое внимание следует уделять конкретным инструкциям для каждого лекарственного препарата, относящегося к классу низкомолекулярных гепаринов, т. к. в них могут быть использованы различные единицы дозирования (ЕД или мг), вследствие чего недопустимо чередование Фраксипарина с другими НМГ при длительном лечении. Также необходимо обращать внимание на то, какой именно препарат используется – Фраксипарин или Фраксипарин Форте, т. к. это влияет на режим дозирования.

ФОРМА ВЫПУСКА

По 0,3 мл, 0,4 мл, 0,6 мл, 0,8 мл или 1,0 мл препарата в однодозовом стеклянном шприце с защитным корпусом, наконечником с иглой из нержавеющей стали, закрытой колпачком. По 2 или 10 шприцев в картонной пачке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

Отпускается по рецепту врача. Регистрационное удостоверение П № 015872/01 от 28.07. 2006 г.

За дополнительной информацией обращайтесь в ЗАО «ГлаксоСмит-Кляйн Трейдинг»: Россия, 121614, Москва, ул. Крылатская, 17, корп. 3, эт. 5. бизнес-парк «Крылатские холмы». Тел. (495) 777-89-00, факс (495) 777-89-01.

dence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism // Arch Intern Med. 1991; 151: 933–8.

6. Dalen J.E., Alpert J.S. Natural history of pulmonary embolism // Prog Cardiovasc Dis. 1975; 17: 259–70.

7. Kistner R, Ball J, Nordyke R, Freeman G. Incidence of pulmonary embolism in the course of thrombophlebitis of the lower extremities. // Am J Surg/ 1972; 124: 169–76.

8. Савельев В.С. Флебология. М.: 2001.

9. White R.H., McGahan J.P., Daschbach M.M., Hartling R.P. Diagnosis of deep-vein thrombosis using duplex ultrasound // Ann Int Med 1989; 111:297–304.

10. Lensing A., Davidson B., Prins M., Buller H. Diagnosis of deep-vein thrombosis with ultrasound imaging in symptomatic patients and asymptomatic high-risk patients / In: Hull R, Raskob G, Pineo G, editors. Venous thromboembolism: an evidence-based atlas. Armonk, NY: Futura Publishing Co; 1996. p. 115–24.

11. Atri M., Herba M.J., Reinhold C., Leclerc J., Ye S., Illescas F.F. et al. Accuracy of sonography in the evaluation of calf deep vein thrombosis in both postoperative surveillance and symptomatic patients // AJR 1996; 166: 1361–7.

12. Чуриков Д.А., Кириенко А.И. Ультразвуковая диагностика болезней вен. Руководство практикующих врачей. Москва. Изд-во «Литтерра» 2006; 35–46.

13. Кириенко А.И. Варикотромбофлебит в практике амбулаторного хирурга // Амбулат. хирургия, 2001;2:33–6.

14. A pilot randomized double-blind comparison of a low-molecular-weight heparin, a nonsteroidal anti-inflammatory agent, and placebo in the treatment of superficial vein thrombosis // Arch Intern Med. 2003; Jul 28; 163: 14: 1657–63.

15. Клиническая фармакология НМГ: важнейшие аспекты. Н.В. Стуров. 17.

16. Weitz J.I. Low-molecular-weight heparins // N Engl J Med. 1997; Sep 4; 337: 10: 688–98.

17. Volteas S.K., Kalodiki E., Nicolaidis A.N. Low molecular weight heparins in the initial treatment of deep vein thrombosis // Int Angiol. 1996; Mar; 15: 1: 67–74.

18. Breddin H.K., Hach-Wunderle V., Nakov R., Kakkar V.V. Effects of a low-molecular-weight heparin on thrombus regression and recurrent thromboembolism in patients with deep-vein thrombosis // N Engl J Med. 2001; Mar 1; 344: 9: 626–31.

19. Warkentin T.E., Levine M.N., Hirsh J., Horsewood P., Roberts R.S., Gent

M., Kelton J.G. Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin // N Engl J Med. 1995; May 18; 332: 20: 1330–5.

20. Monreal M., Lafoz E., Olive A., del Rio L., Vedia C. Comparison of subcutaneous unfractionated heparin with a low molecular weight heparin (Fragmin) in patients with venous thromboembolism and contraindications to coumarin // Thromb Haemost. 1994; Jan; 71: 1: 7–11.

21. Bossuyt P.M., Prins M.H. Does low-molecular-weight heparin reduce the costs of venous thromboembolism treatment? // Haemostasis. 2000; 30: Suppl 2: 136–40.

22. Rutherford R. Vascular Surgery, sixth edition, Prevention and medical treatment of acute deep venous thrombosis, 2005.

23. Hull R.D., Raskob G.E., Rosenbloom D. et al. // Arch Intern Med. 1997; 157: 289–294.

24. Schulman S., Granqvist S., Holmström M., Carlsson A., Lindmarker P., Nicol P., Eklund S.G., Nordlander S., LKfars G., Leijb B., Linder O., Loogna E. The duration of oral anticoagulant therapy after a second episode of venous thromboembolism. The Duration of Anticoagulation Trial Study Group // N Engl J Med. 1997; Feb 6; 336: 6: 393–8.

25. Buller H.R., Agnelli G., Hull R.D., Hyers T.M., Prins M.H., Raskob G.E. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy // Chest. 2004; 126: 401S–28S.

26. Lee A.Y., Levine M.N., Baker R.I., Bowden C., Kakkar A.K., Prins M. et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer // N Engl J Med. 2003; 349: 146–53.

27. Prandoni et al 1992, Lopaciuk et al 1992, IMS; Thery et al., Circulation 1992;85:1380–9; Lensing et al., Arch Intern Med 1995;155:601–7.

28. Charbonnier et al. for the FRAXODI group, Thromb Haemost 1998;79:897–901.

29. Bernard A. Charbonnier, Jean-Noël Fiessinger, J. D. Banga, Ernst Wenzel, Pascal d'Azemar, Luc Sagnard, по поручению исследовательской группы FRAXODI.

Остеогенон при комбинированном лечении переломов

С.С. Родионова¹, А.В. Кривова²

¹ФГУ Центральный научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им Н.Н. Приорова Росмедтехнологий

²Тверская Медицинская академия

Резюме

Изучалась эффективность применения остеогенона в качестве препарата, нормализующего адаптационные процессы при хирургическом лечении изолированных переломов у лиц среднего возраста и детей с переломами на фоне замедленного формирования пиковой массы костной ткани. Отмечено, что приём остеогенона (по 2 таблетки 3–4 раза в день) обеспечивает поступление в организм кальция и активизирует механизмы ремоделирования костной ткани. Это проявляется нормализацией сроков сращения переломов, увеличением массы не только губчатой, но и кортикальной костной ткани, что особенно важно для обеспечения прочного остеосинтеза, а у детей – формированием адекватной возрасту массы костной ткани, дефицит которой служил причиной переломов при незначительной травме. При применении остеогенона сокра-

щалась общая продолжительность реабилитации после переломов, а у детей достигался уровень массы костной ткани соответствующий возрасту, что предотвращало риск возникновения новых переломов при незначительной травме. Переносимость препарата была хорошей. Полученные данные позволяют рекомендовать остеогенон для широкого применения в практике травматологов и ортопедов как у взрослых, так и у детей.

В настоящее время совершенно очевидна необходимость применения патогенетически обоснованной лекарственной терапии в комплексном лечении заболеваний и повреждений опорно-двигательного аппарата [2]. Имеются данные о необходимости фармакологической коррекции нарушений ремоделирования костной ткани для обеспечения эффективности эндопротезирования [4] и остеосинтеза при переломах шейки бедренной кости на фоне остеопороза [5, 6]. Эти данные представляют большой интерес, так как наметилась отчётливая тенденцию к увеличению частоты неудовлетворительных исходов оперативного лечения и консервативного лечения переломов у лиц молодого возраста не имеющих какой-либо установленной патологии костной ткани [1, 8]. Это связывают с тем, что в популяции увеличивается число людей с точечными генетическими дефектами и, как следствие, напряжённым метаболизмом костной ткани. Причиной нарушения ремоделирования костной ткани может быть воздействие экзогенных факторов (гиподинамия, алкоголизм, употребление наркотиков, длительный приём нестероидных противовоспалительных и других лекарственных препаратов) и влияния внешней среды (техногенные катастрофы, урбанизация). На этом фоне травма становится причиной срыва адаптационных механизмов, необходимых для восстановления целостности кости в месте её по-