

НОВЫЕ ПОДХОДЫ К АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ ОСТРЫХ ТРОМБОЗОВ ГЛУБОКИХ ВЕН НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

© Суковатых Б.С., Беликов Л.Н., Савчук О.Ф., Чернятина М.А.

Кафедра общей хирургии Курского государственного медицинского университета, Курск

E-mail: main@kgmu.kursknet.ru

Проведен анализ комплексного обследования и лечения 90 больных с тромбозом глубоких вен нижних конечностей. Больные были разделены на 2 статистически однородные группы. Первую группу составили 46 больных, которым антикоагулянтная терапия проводилась традиционным образом. Во вторую группу вошли 44 пациента с ранним назначением антикоагулянтов непрямого действия. Во второй группе антикоагулянтную терапию в течение 7 суток проводили нефракционным гепарином и в течение 6 месяцев – варфарином. Ни у одного больного не зарегистрировано рецидива тромботического процесса. Через 6 месяцев полная реканализация тромбированных вен наступила у 29,5%, частичная – у 34,1%. Восстановление провета вен не обнаружено у 36,4% больных.

Ключевые слова: острый тромбоз глубоких вен – антикоагулянтная терапия.

THE NEW APPROACHES TO ANTICOAGULANT THERAPY OF THE DEEP VENOUS THROMBOSIS OF LOWER EXTREMITIES

Sukovatykh B.S., Belikov L.N., Savchuck O.F., Chernyatina M.A.

General Surgery Department of the Kursk State Medical University, Kursk

The analysis of the complex examination and management of 90 patients with deep vein thrombosis of lower extremities has been performed. The patients were divided into two statistically identical groups. The first group consisted of 46 patients receiving anticoagulant therapy according to the conventional scheme. The second group included 44 patients receiving early therapy with indirect anticoagulants. Patients of the second group received 7 day therapy with conventional Heparin followed by 6 month Warfarin therapy. None of the patients had a recurrence of the thrombotic process. 6 months later a complete resolution of thrombi was achieved in 29.5% of the patients. 36.4% of the patients had no dissolution of the thrombi in the deep veins.

Key words: deep vein thrombosis – anticoagulant therapy.

Острый тромбоз глубоких вен нижних конечностей и/или тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) в настоящее время объединены в понятие венозный тромбоэмболизм вследствие причинно-следственных связей [4].

Венозный тромбоэмболизм представляет серьезную не только медицинскую, но и социальную проблему из-за следующих негативных факторов. Во-первых, из-за огромного числа больных, страдающих этим заболеванием. Так, по данным В.С. Савельева [2], в России ежегодно регистрируется около 250 тыс. случаев тромбозов глубоких вен с развитием ТЭЛА у каждого третьего больного. При этом тромбоэмболические осложнения занимают третье место по частоте причин смерти среди сердечно-сосудистых заболеваний после ИБС и инсульта.

Во-вторых, из-за большого количества рецидивов, которые, по данным Ю.Л. Шевченко и соавт. [3], развиваются в 21-34% случаев тромбоза глубоких вен и 15% случаев ТЭЛА. Ряд больных переносят в течение первых пяти лет несколько тромбоэмболических эпизодов.

В-третьих, 45-95% больных, перенесших тромбоз глубоких вен, страдают декомпенсированными формами ХВН, что ведет у 75% больных к стойкой утрате трудоспособности и огромным затратам на их лечение [1].

Причиной массивной ТЭЛА в 93% случаев являются тромбированные проксимальные отделы глубоких вен нижних конечностей, к которым относят: подколенную, поверхностную, глубокую и общую вены бедра, подвздошную вену.

Несмотря на внедрение миниинвазивных хирургических технологий профилактики и

лечения венозного тромбоза (эндоваскулярные вмешательства, пликация и перевязка магистральных вен нижних конечностей, тромбэктомия), основным методом лечения остается антикоагулянтная терапия. К сожалению, применяющаяся традиционная терапия венозного тромбоза недостаточно эффективна и нуждается в коррекции путем включения в нее современных высокоэффективных средств лечения и новых лабораторных видов контроля за их применением.

Цель исследования – улучшить результаты лечения больных венозным тромбозом путем оптимизации антикоагулянтной терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нами проведен анализ комплексного обследования и лечения 90 больных венозным тромбозом, находившихся на лечении в сосудистом отделении МУЗ ГКБ СМП г. Курска в 2000-2008 гг. Мужчин было 65 (72,2%), женщин – 25 (27,8%). Возраст больных колебался от 24 до 79 лет и составлял в среднем $54,5 \pm 2$ года. Средняя длительность заболевания до момента поступления составила $5,7 \pm 3,0$ суток. Критериями включения в исследования были: одно- или двусторонний острый тромбоз глубоких вен нижних конечностей с вовлечением проксимальных вен и/или ТЭЛА, возраст больных старше 18 лет, подписанное информированное согласие больного на участие в исследовании. Критерии исключения: ТЭЛА с нестабильной гемодинамикой, требующая немедленного проведения тромболитической и постановки кава-фильтра; наличие противопоказаний в антикоагулянтной терапии; тяжелые сопутствующие заболевания сердца, печени и почек в стадии декомпенсации.

При поступлении больным выполнялись рутинные клинические и биохимические анализы крови и мочи и ультразвуковое ангиосканирование венозной системы нижних конечностей на аппаратах "Алоса-630" (Япония), "Ultra-mark 9" (США). Во время исследования определяли локализацию и протяженность тромбоза, характер проксимальной части тромба (флотирующей или нефлотиру-

ющей), выявляли бессимптомно протекающий тромбоз в других сосудистых бассейнах. Распространенность тромботического процесса оценивали следующим образом. Тромбоз только одного сегмента глубоких вен – локальный; подколенной и поверхностной бедренной вен – распространенный; глубоких вен голени и бедра – субтотальный; глубоких вен голени, бедра и таза – тотальный.

Для исключения симптомной и асимптомной ТЭЛА всем больным выполняли рентгенографию и/или спиральную компьютерную томографию легких, а при подтверждении диагноза ТЭЛА производили УЗИ сердца. Для исключения соматических причин заболевания больным по показаниям выполняли ФГДС, УЗИ внутренних органов брюшной полости и забрюшинного пространства.

При поступлении больным назначалась консервативная терапия: пентоксифиллин 5,0 внутривенно на 200,0 мл физиологического раствора 1 раз в день в течение 10 дней, никотиновая кислота 1% – 2,0 2 раза в день внутримышечно в течение 10 суток, диклофенак натрия 3,0 внутримышечно 1 раз в день в течение 3 дней, эластическая компрессия пораженной конечности, физиопроцедуры (магнитотерапия в течение 10 дней). По технологии проведения антикоагулянтной терапии больные были разделены на две статистически однородные группы.

Первую (контрольную) группу составили 46 пациентов, которым проводилась терапия традиционным образом. В течение 7-10 дней больные получали гепарин 5 тыс. ед. подкожно шесть раз в сутки под контролем свертываемости и кровоточивости, до достижения их значений в 2-2,5 раза выше исходных. На восьмые сутки назначали антикоагулянты непрямого действия (фенилин по 60 мг 2 раза в сутки) под контролем протромбинового индекса (ПТИ) в течение 2 суток. На 10 сутки отменяли гепарин, а дозу фенилина уменьшали до 60 мг (по 1 таблетке 2 раза в день). Лечение фенилином проводили в течение 6 месяцев. Эффективность лечения контролировали путем определения ПТИ больного 1 раз в неделю в поликлинике по месту жительства. Оптимальный уровень поддерживали в пределах 40-60%.

Во вторую (основную) группу вошли 44 больных, которым терапия проводилась следующим образом. Для предупреждения распространения тромботического процесса применяли нефракционный высокомолекулярный традиционный гепарин из расчета 450-500 ед. на кг массы тела. Механизм противосвертывающего действия гепарина обусловлен его взаимодействием с кофактором антитромбина III и инактивацией факторов свертывания крови. Средняя суточная доза гепарина для человека весом 75 кг составила 37,5 тыс. единиц и вводилась подкожно по 12,5 тыс. ед. в три приема в 6.00, 14.00 и 20.00. Контроль системы гемостаза осуществляли 1 раз в сутки в 10.00 путем определения активизированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ). При проведении гепаринотерапии АЧТВ увеличивали в 2-2,5 раза до 80-110 с. Со вторых суток больным назначали прием варфарина (антикоагулянта непрямого действия) в дозе 5 мг (2 таблетки вечером в 20.00) в течение 2 дней на фоне гепаринотерапии. На 3 день с момента назначения варфарина определяли международное нормализационное отношение (МНО) и производили коррекцию дозы. При МНО <1,5 суточную дозу препарата повышали до 10 мг, от 1,5 до 3 – оставляли 5 мг, при МНО свыше 3,0 – больной пропускал прием препарата. В последующие дни проводили ежедневный контроль МНО с коррекцией дозы до достижения МНО в двух последующих измерениях в интервале от 2 до 3, после чего гепарин отменяли. При этом продолжительность гепаринотерапии составляла 5-10 суток, в среднем $7,3 \pm 0,3$ суток. Ежесуточная доза варфарина при выписке больного через 2 недели была сугубо индивидуальна и колебалась от 2,5 до 12,5 мг. Необходимо подчеркнуть, что адекватная антикоагулянтная терапия достигается на уровне МНО от 2,0 до 3,0. При меньших значениях возможен рецидив тромботического процесса, а при больших – развитие системных кровотечений. Антикоагулянтная терапия продолжалась в течение 6 месяцев. Контролем эффективности являлось определение МНО 1 раз в 7-10 дней в течение первого месяца. В дальнейшем при стабилизации дозы исследование МНО производили 1 раз в месяц. При выходе МНО из оптимального диапазона (от 2 до 3)

коррекцию дозы варфарина производили следующим образом. При МНО менее 1,5, увеличивали недельную дозу варфарина на 15%, от 1,51 до 1,99 – на 10%. При МНО от 2,0 до 3,0 дозу оставляли прежней, от 3,01 до 4,99 – уменьшали недельную дозу на 10%. При МНО от 5,00 до 8,99 больной пропускал 2 суток приема лекарства с уменьшением недельной дозы на 15%. Контрольное клиническое и ультразвуковое обследование больных проводили через 6 месяцев и 1 год от начала заболевания.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При ангиосканировании протяженность тромбов в глубоких венах колебалась от 12 до 98 см и составляла в среднем $59,27 \pm 3,05$ см. Распределение больных по протяженности тромбоза глубоких вен представлена в табл.

Из таблицы видно, что наиболее часто у больных имел место распространенный, а затем субтотальный тромбоз глубоких вен. Локальный тромбоз мало нарушал венозную гемодинамику и клинически проявлялся легкой, распространенный и субтотальный тромбоз – средней, а тотальный тромбоз – тяжелой степенью острой венозной недостаточности.

По данным ультразвукового ангиосканирования в первой группе у 40 (86,9%) больных тромб был фиксирован к стенке вены, а у 6 (13,1%) отмечена флотация верхушки тромба. При контрольных ультразвуковых исследованиях глубоких вен через 1-3 суток после начала антикоагулянтной терапии у всех 6 больных сохранялась флотация тромба и им была произведена имплантация кава-фильтра. ТЭЛА у больных первой группы обнаружена у 5 (10,9%). Во всех случаях она развилась до поступления в стационар и проявлялась симптомами инфаркт-пневмонии. Этим больным также была произведена имплантация кава-фильтра.

При изучении характера тромботического процесса в основной группе установлено, что у 41 (93,18%) процесс носил окклюзионный, нефлотирующий характер. Лишь у 2 (4,55%) отмечена флотация проксимальной части тромба, а у 1 (2,27%) ее нельзя было исключить. Вероятность развития ТЭЛА обнаруже-

Таблица

Протяженность тромбоза глубоких вен нижних конечностей

Протяженность тромбоза	Больные с тромбозом глубоких вен (n=90)			
	Группа 1 (n=46)		Группа 2 (n=44)	
	Абс	%	Абс	%
Локальный	5	10,9	5	11,4
Распространенный	18	39,1	17	38,6
Субтотальный	14	30,4	13	29,6
Тотальный	9	19,6	9	20,4

на у 3 (6,8%) больных с распространенным характером тромботического процесса. Флотирующий тромб находился в бедренной вене.

При проведении компьютерной томографии легких ТЭЛА обнаружена у 4 (9,1%), а у 40 (90,1%) признаков эмболии не выявлено. В 3 (6,8%) случаях она носила симптомный характер и проявлялась симптомами инфаркт-пневмонии, а у 1 (2,27%) больного носила асимптомный характер и была выявлена лишь при болюсном контрастировании. Инфаркт-пневмония у 3 больных была сегментарная и у 1 долевая. При сопоставлении данных компьютерной томографии и ультразвукового ангиосканирования установлено, что у всех 4 больных ТЭЛА развилась до поступления в клинику, верхушка тромба у них была фиксирована к стенке вены и не флотировала.

Нами не установлено каких-либо закономерностей между распространенностью тромботического процесса и частотой ТЭЛА. Так, в одном случае верхушка тромба располагалась у места перехода подвздошной вены в нижнюю полую, в двух случаях – в бедренной вене на уровне паховой складки и у одного больного – в той же вене в средней трети бедра. Следовательно, ТЭЛА может возникнуть при любой распространенности тромботического процесса в глубоких венах нижних конечностей. Во второй группе имплантацию кава-фильтра не производили. В течение первых трех суток после начала лечения во всех случаях верхушка тромба фиксировалась к стенке вены, рецидивов ТЭЛА не было. Летальных случаев не зарегистрировано ни у одного больного в обеих группах.

При контрольных клинических и ультразвуковых исследованиях через 6 месяцев после начала заболевания ни у одного больного

первой группы не наступила полная реканализация тромбированных вен. Рецидив заболевания (обнаружение тромба в других, ранее не вовлеченных в тромботический процесс венах) обнаружен у 10 (21,7%) больных.

У 13 (29,5%) больных основной группы через 6 месяцев наступила полная реканализация тромбированных вен, и этим пациентам антикоагулянтная терапия была отменена. Частичная реканализация обнаружена у 15 (34,1%) больных, и для предупреждения рецидива заболевания назначена антитромбоцитарная терапия тромбоассом или кардиомагнилом. У 16 (36,4%) больных восстановление просвета вен в одном из сегменте венозной системы не обнаружено, и этим пациентам продолжена антикоагулянтная терапия. Ни у одного больного не было зарегистрировано рецидива тромботического процесса.

При контрольных осмотрах через 1 год после начала заболевания, развитие посттромботической болезни обнаружено у 31 (67,4%) больного первой группы, и у 15 (34,1%) больных второй группы.

Таким образом, анализ проведенных исследований показал, что в настоящее время традиционные лабораторные показатели системы гемостаза – время кровотечения и ПТИ не должны применяться в качестве контроля эффективности антикоагулянтной терапии. Время кровотечения не выявляет нарушений коагуляционного гемостаза и не отражает состояние системы в целом. Расчет ПТИ ошибочен и недопустим, поскольку в нем не учитываются данные об активности используемого тромбопластина и индекса его чувствительности, что может приводить к грубым ошибкам при контроле за антикоагулянтной терапией. В соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения для достижения точного контроля при лечении

антикоагулянтами и обеспечения сравнимости межлабораторных данных терапию следует проводить под контролем АЧТВ и МНО. АЧТВ позволяет оценить внутренний путь свертывания крови (факторы свертывания XII, XI, IX, VIII) и факторы общего пути (X, V, II, I). Помимо диагностики нарушений гемостаза метод должен широко применяться для контроля за адекватностью доз гепаринотерапии. АЧТВ можно определить в любой больничной лаборатории и норма его колеблется от 28 до 45 с. в зависимости от применяющихся в данной лаборатории реактивов.

$$\text{МНО} = \frac{\text{ПВ больного}}{\text{ПВ нормальной стандартной плазмы}} \times \text{МИЧ},$$

ПВ – протромбиновое время позволяет оценить внешний путь свертывания крови (фактор VII) и факторы общего пути (X, V, II, I). Определение ПВ широко используется для контроля доз при назначении не прямых антикоагулянтов. Нормальный диапазон составляет 10-14 с.

МИЧ – международный индекс чувствительности, относящий чувствительность используемого тромбопластина данной лаборатории к международному стандарту.

Нормальное МНО варьирует в пределах 0,7-1,1.

Раннее назначение современных высокоэффективных не прямых антикоагулянтов и применение новых лабораторных методов

контроля эффективности лечения у больных с тромбозами глубоких вен позволяет ускорить процесс фиксации верхушки тромба к стенке вены, избежать рецидива заболевания тромботического процесса и на 33,3% снизить вероятность развития посттромботической болезни.

На основании проведенного исследования можно сделать следующие выводы.

1. Больным с венозным тромбоэмболизмом показано лечение нефракционным гепарином в течение 7 суток под контролем АЧТВ с приемом со второго дня варфарина под контролем МНО в течение 6 месяцев.

2. Разработанная схема антикоагулянтной терапии позволяет оптимизировать консервативное лечение венозных тромбоэмболий, предупредить рецидив заболевания и улучшить результаты лечения больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Покровский А.В.* Клиническая ангиология. – М.: Медицина, 2004. – Т. 2. – 888 с.
2. *Савельев В.С.* Флебология. – М.: Медицина, 2001. – 664 с.
3. *Шевченко Ю.Л., Стойко Ю.М., Лыткин М.И.* Основы клинической флебологии. – М.: Медицина, 2005. – 348 с.
4. *Geerts W.H., Pieno G.F., Heit J.A. et al.* Prevention of Venous thromboembolism: The Seventh ACCP Conference on antithrombotic Thrombolytic therapy // *Chest.* – 2004. – Vol. 126. – P. 335–400.