

© Б.С. Суковатых, О.Ф. Савчук, 2010
УДК 616.147.3-005.6-08:615.273.59

Б.С. Суковатых, О.Ф. Савчук

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ В ЛЕЧЕНИИ ОСТРЫХ ТРОМБОЗОВ ГЛУБОКИХ ВЕН НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

Кафедра общей хирургии (зав. — проф. Б.С. Суковатых) Курского государственного медицинского университета

Ключевые слова: оральные антикоагулянты, эффективность, безопасность, тромбоз глубоких вен, нижние конечности.

Введение. Лечение больных с тромбозами глубоких вен нижних конечностей до настоящего времени является не только медицинской, но и социальной проблемой в силу ряда негативных факторов. Во-первых, из-за огромного числа больных, страдающих этим заболеванием. Ежегодно в России регистрируются 200–250 тыс. тромбозов глубоких вен [4]. Во-вторых, из-за развития венозного тромбоза — тромбоза легочной артерии (ТЭЛА) как следствия венозного тромбоза. В Европе регистрируются ежегодно около 700 тыс., а в США — 2 млн случаев ТЭЛА [7]. В-третьих, у 20–30% больных развиваются рецидивы заболевания [5], а у 40–90% больных после перенесенного тромбоза возникает новое патологическое состояние — посттромботическая болезнь [3].

Основным методом лечения венозного тромбоза является антикоагулянтная терапия: стартовая в течение 5–7 дней гепарином с последующим переводом больных на прием оральных антикоагулянтов в течение 6 мес [1, 2]. В России применяются для длительной антикоагулянтной терапии два препарата: фенилин и варфарин. В последние годы в странах Западной Европы и Северной Америки для лечения и профилактики ряда тромботических состояний у больных с мерцательной аритмией и после больших ортопедических операций начали применять прямые ингибиторы тромбина, из которых наибольшее распространение получил дабигатран этексилат. После приема внутрь он быстро подвергается биотрансформации с образованием активной формы, которые специфически ингибируют тромбин, находящийся не только в плазме, но и встроенный в тромб. Его применение не требует лабораторного контроля, используется в стандартных дозировках [6, 8]. В связи с этим есть все основания предполагать эффективность этого препарата

у больных с венозными тромбозами.

Сотрудники клиники приняли участие в международном исследовании RE-COVER по изучению эффективности и безопасности дабигатрана этексилата. Это рандомизированное исследование с двойной имитацией препарата и средства контроля в параллельных группах.

Цель исследования — сравнить эффективность и безопасность оральных антикоагулянтов в лечении тромбозов глубоких вен нижних конечностей.

Материал и методы. Нами проведен анализ комплексного обследования и лечения 101 больного с венозным тромбозом, находившихся на лечении в сосудистом отделении МУЗ ГКБ СМП г. Курска в 2003–2009 гг. Мужчин было 74 (73,3%), женщин — 27 (26,7%). Возраст больных колебался от 18 до 88 лет и составлял в среднем (54,2±2) года. Средняя длительность заболевания до момента поступления составила (5,6±2,7) сут.

Критериями включения в исследования были: одно или двусторонний острый тромбоз глубоких вен нижних конечностей с вовлечением проксимальных вен без/или в сочетании с ТЭЛА, возраст больных старше 18 лет, длительность заболевания не свыше 2 нед, подписанное информированное согласие больного на участие в исследовании. Критерии исключения: ТЭЛА с нестабильной гемодинамикой, требующая немедленного проведения тромболизиса и постановки кава-фильтра, наличие противопоказаний к антикоагулянтной терапии, тяжелые сопутствующие заболевания сердца, печени и почек в стадии декомпенсации.

При поступлении больным выполняли рутинные клинические и биохимические анализы крови и мочи и ультразвуковое сканирование 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 нефлотирующей), 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 при поступлении 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 назначали консервативную терапию: пентоксифиллин 5 мг внутривенно на 200 мл 0,9% изотонического раствора натрия хлорида 1 раз в течение 10 дней, никотиновую кислоту 1% 2 мл 2 раза в день внутримышечно в течение 10 сут, диклофенак натрия 3 мл внутримышечно 1 раз в день в течение 3 дней, эластическую компрессию пораженной конечности, физиопроцедуры (магнитотерапия в течение 10 дней). По технологии проведения антикоагулянтной терапии больные были разделены на три статистически однородные группы.

1-ю группу составили 46 пациентов, которым проводили терапию традиционным образом. В течение 7–10 дней больные получали нефракционированный гепарин 5 тыс. ЕД подкожно 6 раз в сутки под контролем свертываемости и кровоточивости, до достижения их значений в 2–2,5 раза выше исходных. На 8-е сутки назначали антикоагулянты непрямого действия (фенилин по 60 мг 2 раза в сутки) под контролем протромбинового индекса (ПТИ) в течение 2 сут. На 10-е сутки отменяли гепарин, а дозу фенилина уменьшали до 60 мг (по 1 таблетке 2 раза в день). Лечение фенилином проводили в течение 6 мес. Эффективность лечения контролировали путем определения ПТИ больного 1 раз в неделю в поликлинике по месту жительства. Оптимальный уровень поддерживали в пределах 40–60%.

Во 2-ю группу вошли 30 больных, которым терапия проводилась следующим образом. Для предупреждения распространения тромботического процесса применяли нефракционированный высокомолекулярный гепарин из расчета 450–500 ЕД на 1 кг массы тела. Средняя суточная доза гепарина для человека с массой тела 75 кг составила 37,5 тыс. ЕД, вводили 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 активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ). При проведении гепаринотерапии АЧТВ увеличивали в 2–2,5 раза (до 80–110 с). Со 2-х 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-й день с момента назначения варфарина определяли международное нормализационное отношение (МНО) и производили коррекцию дозы. При МНО менее 1,5 суточную дозу препарата повышали до 10 мг, от 1,5 до 3 — оставляли 5 мг, при МНО свыше 3 — больной пропускал прием препарата. В последующие дни проводили ежедневный

контроль значения МНО с коррекцией дозы до оптимального достижения МНО в двух последующих измерениях в интервале от 2 до 3, после чего гепарин отменяли. При этом продолжительность гепаринотерапии составляла 5–10 сут, в среднем (7,3±0,3) сут. Ежедневная доза варфарина при выписке больного через 2 нед была сугубо индивидуальна и колебалась от 2,5 до 12,5 мг. Антикоагулянтная терапия продолжалась в течение 6 мес. Контролем эффективности являлось определение МНО 1 раз в 7–10 дней в течение 1-го 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 до 3 дозу оставляли прежней, от 3,01 до 4,99 — уменьшали недельную дозу на 10%. При МНО от 5 до 8,99 больной пропускал 2 суточных приема лекарства с уменьшением недельной дозы на 15%.

3-ю группу составили 25 пациентов, которым стартовая терапия гепарином выполнялась так же, как и во 2-й группе в среднем в течение (7,6±2,3) сут, но со 2-х суток вместо варфарина назначали дабигатран этексилат по 150 мг 2 раза в день, который пациент принимал в течение 6 мес. Лабораторный контроль за состоянием гемостаза проводили аналогичным образом, но дозу препарата не корректировали, так как у всех больных МНО было стабильно и колебалось в пределах 1,6–1,8. Контрольное клиническое и ультразвуковое обследование больных проводили через 6 мес и 1 год от начала заболевания.

Результаты и обсуждение. При ангиосканировании длина тромбов в первой группе колебалась от 12 до 96 см и составляла в среднем (59,3±13,5) см, во второй группе — от 18 до 98 см и составляла в среднем (59,4±19,9) см, в третьей группе — от 18 до 87 см и в среднем (59,7±20,4) см. У пациентов преобладали тромбозы бедренной вены в сочетании с поражением подколенной и вен голени. Данная локализация выявлена у 24 (52,2%) больных в 1-й, у 15 (50,4%) — во 2-й, у 13 (52%) — в 3-й группе. На втором месте находились тромбозы подвздошной вены в сочетании с бедренной, подколенной и венами голени. Этот вариант обнаружен у 9 (19,6%) пациентов в 1-й группе, у 6 (20%) — во 2-й и у 5 (20%) — в 3-й. Лишь в единичных случаях выявлены тромбозы в одном анатомическом сегменте: подколенной, бедренной и подвздошной венах одинаково в обеих группах больных. Распределение больных по про-

Таблица 1

Протяженность тромбоза глубоких вен нижних конечностей

Протяженность тромбоза	Больные с тромбозом глубоких вен (n=101)					
	1-я группа (n=46)		2-я группа (n=30)		3-я группа (n=25)	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
Локальный	5	10,9	3	10	3	12
Распространенный	18	39,1	10	33,3	9	36
Субтотальный	14	30,4	9	30	9	36
Тотальный	9	19,6	8	26,7	4	16

тяженности тромбоза глубоких вен представлено в табл. 1.

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 степенью венозной недостаточности, распространенный и субтотальный тромбоз — средней, а тотальный тромбоз — тяжелой степени.

По данным ультразвукового ангиосканирования, в 1-й 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 сут после начала антикоагулянтной терапии у всех 6 больных сохранялась флотация тромба и им была произведена имплантация кава-фильтра.

Во 2-й группе у 29 (96,7%) больных тромб был фиксирован к стенке вены, а у 1 (3,3%) — отмечена флотация верхушки тромба. При изучении характера тромботического процесса в 3-й группе установлено, что у 23 (92%) — процесс носил окклюзионный, нефлотирующий характер. Лишь у 2 (8%) — отмечена флотация проксимальной части тромба. Вероятность развития ТЭЛА во 2-й и 3-й группе обнаружена у 3 (5,5%) больных с распространенным характером тромботического процесса. Флотирующий тромб находился в бедренной вене. У всех этих пациентов длина свободной части тромба не превышала 4 см. В течение первых 3 сут после начала антикоагулянтной терапии верхушка тромба фиксировалась к стенке вены, что подтверждено данными контрольных ультразвуковых исследований. При динамическом ультразвуковом контроле роста тромба в процессе лечения не зарегистрировано

ни у одного больного. Имплантация кава-фильтра не производилась.

При спиральной компьютерной томографии легких в день поступления ТЭЛА выявлена у 11 (10,9%) больных: в 1-й группе — у 5, во 2-й и 3-й — у 3 в каждой. В 1-й группе у всех больных выявлен тромбоз сегментарных артерий, основным проявлением которого была инфаркт-пневмония. Во 2-й группе асимптомный изолированный пристеночный тромбоз основного ствола легочной артерии обнаружен у 2 пациентов. В одном случае тромбоз из основного ствола распространялся на сегментарные артерии и клинически проявлялся инфаркт-пневмонией.

В 3-й группе у 2 пациентов отмечен пристеночный тромбоз основного ствола легочной артерии с распространением на сегментарные и субсегментарные артерии, что проявлялось симптомами инфаркт-пневмонии. У одного пациента этой группы выявлен асимптомный изолированный пристеночный тромбоз основного ствола легочной артерии. Следует подчеркнуть, что все ТЭЛА развились у пациентов до поступления в стационар. Рецидив эпизодов ТЭЛА зарегистрирован у 5 больных в 1-й группе. Этим больным также была произведена имплантация кава-фильтра. Во 2-й и 3-й группе рецидивов ТЭЛА во время стационарного лечения не было. Летальных исходов не зарегистрировано.

Рецидив заболевания (обнаружение тромба в других, ранее не вовлеченных в тромботический процесс венах) обнаружен у 11 (10,9%): в 1-й группе — у 10 и в 3-й группе — у 1 больного. На момент рандомизации данные пациенты имели локальные или распространенные тромбозы в подколенной и(или) бедренной венах. В срок до 3 мес у них появилась симптоматика рецидива тромбоза, и при проведении контрольных ультра-

Таблица 2

Осложнения антикоагулянтной терапии

Виды осложнений	Группы больных (n=101)					
	1-я (n=46)		2-я (n=30)		3-я (n=25)	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
Носовое кровотечение	2	4,3	2	6,7	—	—
Желудочное кровотечение	3	6,5	1	3,3	—	—
Маточное кровотечение	2	4,3	1	3,3	1	4
Субконъюнктивальное кровотечение	—	—	1	3,3	—	—
Мочевое кровотечение	3	6,5	—	—	1	4
Прямокишечное кровотечение	1	2,2	—	—	1	4
Повышение уровня печеночных ферментов более чем в 3 раза	—	—	1	3,3	1	4
Всего	11	23,8	6	20	4	16

звуковых исследований обнаружены тромбы в ранее неизмененных венах.

Нежелательные последствия антикоагулянтной терапии представлены в табл. 2.

Различные осложнения антикоагулянтной терапии зарегистрированы у 21 (20,8%) больного. Из таблицы видно, что наибольшее количество осложнений развилось в 1-й группе после приема фенилина. Безопасность антикоагулянтной терапии была одинакова во 2-й и 3-й группе больных. Наиболее часто нежелательные эффекты проявлялись развитием внутренних кровотечений, которые обнаружены у 19 (18,8%) пациентов. При этом у 15 (14,8%) из них они не были клинически значимыми (не требовали госпитализации и проведения коагулянтной терапии), а устранялись путем коррекции дозы антикоагулянта. Лишь у 4 (3,9%) больных (у 3 — во время приема фенилина, у 1 — во время приема варфарина) развилось массивное кровотечение из острой язвы желудка, и антикоагулянтная терапия была прекращена. У 2 (2%) пациентов по одному во 2-й и 3-й группе в процессе лечения выявлено стойкое повышение уровня печеночных проб (АЛТ и АСТ) более чем в 3 раза, и этим пациентам антикоагулянтная терапия была прекращена.

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 не допустим, 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 ВОЗ 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.

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 непрямых антикоагулянтов. Нормальный диапазон составляет 10–14 с.

МИЧ — международный индекс чувствительности, соотносящий чувствительность используемого тромбопластина данной лаборатории к международному стандарту. Нормальный МНО варьирует в пределах 0,7–1,1.

Наименьшей эффективностью и наибольшей опасностью обладает длительная терапия фенилином. Данный препарат нуждается в постоянной коррекции дозы и контроле за безопасностью. Большое число рецидивов венозного тромбоэмболизма и осложнений антикоагулянтной терапии не позволяют рекомендовать его для лечения тромбозов глубоких вен нижних конечностей.

Раннее назначение варфарина 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 снизить вероятность развития посттромботической болезни.

Вместе с тем, терапия варфарином достаточно сложна из-за трудностей подбора дозы, необходимости постоянного контроля системы гемостаза, достаточно узкого терапевтического окна, отсроченного начала действия, кумулятивного эффекта, наличия значительного количества противопоказаний.

По эффективности дабигатран этексилат сравним с варфарином. Оба препарата в одинаковой степени предупреждают рост тромба. Единичный рецидив заболевания имел место при приеме дабигатрана. Больной был переведен на прием варфарина. Однако, несмотря на адекватную антикоагулянтную терапию, развился тромбоз глубоких вен контралатеральной конечности с эпизодом ТЭЛА, что свидетельствует о резистентности пациента к антикоагулянтной терапии и наличии тромбофилии. Оба препарата имеют равный уровень безопасности лечения. Вместе с тем, дабигатран имеет ряд преимуществ: предсказуемый антикоагулянтный эффект, не требует контроля системы гемостаза, подбора дозы, используется в стандартных дозировках. Действие препарата начинается немедленно и также быстро прекращается, эффективность не зависит от характера питания и сопутствующего приема лекарственных средств.

Выводы. 1. По эффективности и безопасности терапии дабигатран сравним с варфарином, оба препарата превосходят фенилин.

2. Терапия дабигатраном этексилатом не требует подбора дозы, контроля за состоянием гемостаза, не повышает уровень специфических осложнений и может применяться в широкой клинической практике.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Затевахин И.И., Цициашвили М.Ш., Мишнев А.Д. и др. Послеоперационные венозные тромбоэмболические осложнения. Насколько реальна угроза? // Ангиология и сосудистая хирургия. — 2002. — № 1. — С. 17–21.
2. Кириенко А.И., Леонтьев С.Г., Лебедев И.С., Селиверстов Е.И. Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений в хирургической клинике // Consilium Medicum. — 2006. — № 7. — С. 78–80.
3. Покровский А.В. Клиническая ангиология. — М.: Медицина, 2004. — Т. 2. — 888 с.
4. Савельев В.С. Флебология. — М.: Медицина, 2001. — 664 с.
5. Шевченко Ю.Л., Стойко Ю.М., Лыткин М.И. Основы клинической флебологии. — М.: Медицина, 2005. — 348 с.
6. Eriksson B.I., Dahl O.E., Rosencher N. et al. Dabigatran etexilate compared with enoxaparin for the extended prevention of venous thromboembolism following total hip replacement. // Lancet. — 2007. — Vol. 370. — P. 949–956.
7. 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.

8. Stangier J., Rathgen K., Staehle H. et al. The pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of dabigatran etexilate, a new oral direct thrombin inhibitor, in healthy male subjects. // Brit. J. Clin. Pharmacol. — 2007. — Vol. 64. — P. 292–303.

Поступила в редакцию 20.05.2010 г.

B.S.Sukovatukh, O.F.Savchuk

COMPARATIVE EFFECTIVENESS AND SAFETY OF ORAL ANTICOAGULANTS IN TREATMENT OF ACUTE THROMBOSES OF DEEP VEINS OF THE LOWER EXTREMITIES

An analysis of complex examination and treatment of 101 patients with venous thromboembolism was made. The patients were divided into 3 groups. The first group consisted of 46 patients who had starting therapy during 7 days with heparin followed by taking phenylene during 6 months. The second group included 30 patients who were given warfarin instead of phenylene, 25 patients of the third group were treated with dabigatran. In the first group there were 21.7% of relapses, in the second group there were no relapses. In the third group there was 1 (4%) patient with a relapse of the disease due to congenital thrombophilia. Complications of anticoagulation therapy were noted in 23.9% of the first group patients, 20% — in the second group, and 16% of the third group patients.

От редколлегии. В статье А.П.Уханова и соавт. «Использование видеолaparоскопии при лечении перитонита аппендикулярного происхождения», опубликованной в № 3 журнала за 2010 г., на с. 68 (2-й столбец, 4-я строка сверху) напечатано «выполнена лапаротомия», а следует читать «выполнена лапороскопия». Приносим авторам извинения за допущенную опечатку.