

Сравнительная оценка эффективности применения Фраксипарина форте и нефракционированного гепарина при тромбозе глубоких вен нижних конечностей

✍ И.И. Затевахин, В.Н. Золкин, Р.А. Лазарев

*Кафедра хирургических болезней
Педиатрического факультета РГМУ*

Тромбоз глубоких вен нижних конечностей (ТГВНК) является наиболее частой — более 90% случаев — причиной **тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА)**. Фармакотерапия ТГВНК включает применение антикоагулянтов, гемореологически активных средств, неспецифических противовоспалительных препаратов. Главную роль при этом играет антикоагулянтная терапия (прямые и непрямые антикоагулянты), наиболее эффективно прекращающая прогрессирование тромбоза. До последнего времени в большинстве случаев антикоагулянтная терапия состояла в использовании **нефракционированного гепарина (НФГ)** с последующим приемом непрямых антикоагулянтов. Гепарин вводили подкожно из расчета 450 ЕД на 1 кг массы тела в сутки с лабораторным контролем активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ).

В последние годы широко используется подкожное применение **низкомолекулярного гепарина (НМГ)** с подбором дозировки в соответствии с массой тела больного и без осуществления лабораторного контроля за АЧТВ. Многочисленные исследования показали, что введение НМГ при лечении пациентов с ТГВНК по меньшей мере так же эффективно и безопасно, как и применение НФГ.

Благодаря таким свойствам, как полная биодоступность и более длительный период полувыведения, НМГ обладают более благоприятным клиническим действием. В большинстве случаев использовалось введение НМГ 2 раза в сутки, однако фармакологические данные свидетельствуют о том, что новую форму **надропарина кальция (Фраксипарин форте)**, содержащую 20 500 анти-Ха МЕ/мл, можно вводить 1 раз в сутки, и при этом стойкий антикоагулянтный эффект сохраняется на протяжении 24 ч. Также не были выявлены различия в биодоступности при однократном или двукратном введении Фраксипарина (табл. 1). Поэтому применение новой формы надропарина кальция (Фраксипарина форте) с однократным введением в сутки при равном антикоагулянтном эффекте приводит к упрощению и удешевлению лечения пациентов с ТГВНК по сравнению с двукратным введением большинства других НМГ (рис. 1).

В настоящее время много внимания уделяется оценке эффективности применения НМГ по сравнению с нефракционированным гепарином в профилактике тромбоэмболических осложнений, однако проблема уменьшения отека — основного клинического симптома ТГВНК — не получила должного освещения в научных публикациях. Основным доступным способом для оценки

Таблица 1. Основные фармакокинетические параметры (анти-Ха-активность) после введения Фраксипарина или Фраксипарина форте в течение 10 дней (Boneu V. et al. // Thromb. Haemost. 1998. V. 79. P. 338–341.)

Параметр	Фраксипарин (надропарин 2 раза в сутки по 90 анти-Ха МЕ/кг)			Фраксипарин форте (надропарин 1 раз в сутки по 180 анти-Ха МЕ/кг)	
	1-й день	10-й день (утро)*	10-й день (вечер)*	1-й день	10-й день
$C_{\text{макс}}$, МЕ/мл	$0,69 \pm 0,25$	$0,90 \pm 0,14$	$1,01 \pm 0,18$	$1,34 \pm 0,40$	$1,34 \pm 0,15$
$T_{\text{макс}}$, ч	$4,7 \pm 0,9$	$4,2 \pm 0,8$	$3,6 \pm 0,5$	$5,5 \pm 1,0$	$4,7 \pm 1,1$
AUC, МЕ/мл/ч	$5,2 \pm 0,8$	$7,9 \pm 1,5$	$8,3 \pm 1,6$	$15,3 \pm 5,5$	$15,1 \pm 2,3$
Клиренс, л/ч			$0,77 \pm 0,13$		$0,84 \pm 0,12$

* После утреннего и вечернего введения соответственно.
Обозначения: AUC – площадь под кривой зависимости концентрации от времени.

Таблица 2. Характеристика сравниваемых групп

Группа	n	Средний возраст, лет	Половой состав (мужчин/женщин)	Ранее установлены кава-фильтры
1-я (Фраксипарин форте)	55	57,5	26/29	4
2-я (НФГ)	30	54,4	12/18	–

лечения ТГВНК и прекращения процесса тромбообразования является измерение объема конечности. **Целью данного исследования** явилось сравнение результатов применения Фраксипарина форте и нефракционированного гепарина при ТГВНК по основному клиническому проявлению заболевания – отеку конечности.

Материал и методы

В основу работы положены результаты лечения двух групп пациентов с ТГВНК (табл. 2, рис. 2). Диагноз ТГВНК ставился на основании жалоб, данных осмотра и данных инструментальных методов обследования.

В 1-й группе применяли Фраксипарин форте – подкожно 1 раз в день в течение 10 дней в дозе 0,6 мл, которая содержит 11 400 анти-Ха МЕ надропарина, или в дозе 0,9 мл, которая содержит 17 100 анти-Ха МЕ надропарина (доза корректировалась в соответствии с массой тела больного – из расчета 171 анти-Ха МЕ на 1 кг). Также у

больных использовалась эластическая компрессия, а со второго дня назначался непрямой антикоагулянт. Двенадцати пациентам из 1-й группы был установлен кава-фильтр в нижнюю полую вену. У одной больной была эмболия в кава-фильтр, в

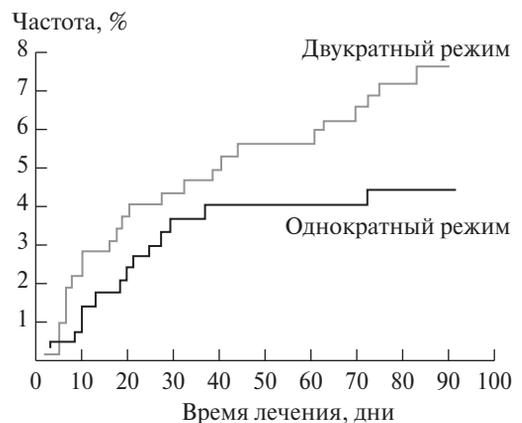


Рис. 1. Суммарная частота случаев неэффективности лечения надропарином при введении 1 или 2 раза в сутки. (По Charbonnier et al. for the FRAXODI group // Thromb. Haemost. 1998. V. 79. P. 897–901.)



Рис. 2. Локализация тромбов у больных 1-й (а) и 2-й (б) групп.

связи с чем она поступила в стационар, и ей было назначено соответствующее лечение. Одному пациенту была выполнена тромбэктомия из общей бедренной вены и наложена артерио-венозная фистула.

Во 2-й группе проводилась антикоагулянтная терапия нефракционированным гепарином в суточной дозе 450 ЕД на 1 кг массы тела, разделенной на 6 введений. В дальнейшем доза НФГ корректировалась на основании лабораторного контроля, который включал определение АЧТВ. Доза НФГ подбиралась так, чтобы данные показатели были в 1,5–2 раза выше нормы. Терапия НФГ продолжалась в течение 7–10 дней. Как и в 1-й группе, применялась эластическая компрессия, со второго дня – непрямо́й антикоагулянт.

Эффективность применения Фраксипарина форте и НФГ сравнивали по уменьшению отека конечности (в процентах от ее объема) после проведения полного курса лечения. Отек определяли в верхней, средней и нижней третях бедра и голени при поступлении больного, в динамике и после проведения полного курса лечения.

Результаты и обсуждение

В 1-й группе пациентов, в которой применялся Фраксипарин форте, был отмечен хороший клинический результат лечения: уменьшение отека, снижение болевого синдрома, изменение окраски кожи конечности. Объем конечности после проведения полного курса лечения, состоявшего из 10 инъекций, уменьшился в среднем на 5,3% (табл. 3). Клинических проявлений ТЭЛА и каких-либо других осложнений не было отмечено ни у одного больного. Хотя 12 пациентам из данной группы были произведены оперативные вмешательства по установке кава-фильтра, у них не возникло значительных кровотечений, послеоперационный период протекал без серьезных осложнений.

Во 2-й группе пациентов, где применялся нефракционированный гепарин, также получены хорошие клинические результаты. Отек конечности после проведения курса лечения уменьшился на 4,6%. Клинических проявлений ТЭЛА не отмечено.

Хотя результаты применения Фраксипарина форте и НФГ при лечении ТГВНК значительно не различаются, авторы хотели бы обратить внимание на то, что 1-я группа включала в себя изначально более тяжелых пациентов – с большим риском развития тромбоэмболических осложнений и более выраженными клиническими проявлениями. Кроме того, 12 пациентам из 1-й группы была произведена установка кава-фильтра, после чего не отмечалось никаких осложнений.

Необходимо отметить удобство применения Фраксипарина форте по сравнению с нефракционированным гепарином – вве-

Таблица 3. Сравнительная оценка эффективности лечения

Группа	Уменьшение объема конечности	Клинические проявления ТЭЛА	Сохранение выраженного болевого синдрома
1-я (Фраксипарин форте)	5,3%	–	–
2-я (НФГ)	4,6%	–	–

дение один раз в сутки (в противоположность 6-кратному введению НФГ) и отсутствие потребности в частом лабораторном контроле. Наличие различных дозировок препарата позволяет точно подобрать дозу в соответствии с массой тела больного.

Выводы

1. Применение Фраксипарина форте в лечении тромбоза глубоких вен нижних конечностей незначительно эффективнее применения нефракционированного гепарина (при оценке по динамике отека конечности).

2. При применении Фраксипарина форте у пациентов с ТГВНК, которым была произведена установка кава-фильтра, не было отмечено послеоперационных осложнений в виде кровотечений.

3. Фраксипарин форте значительно удобнее в применении, вводится однократно в сутки, не требует частого контроля лабораторных показателей, что обуславливает медико-социальные и экономические преимущества его применения.

Рекомендуемая литература

- Баркаган З.С. Очерки антитромботической фармакопрофилактики и терапии. М., 2000. 142 с.
- Кириенко А.И., Леонтьев С.Г., Петухов Е.Б. и др. Оценка эффективности гепаринов различной молекулярной массы и длительности их применения в лечении больных с острым венозным тромбозом // *Ангиол. сосуд. хир.* 2004. № 1. С. 18–28.
- Савельев В.С. Послеоперационные венозные тромбоэмболические осложнения: фатальная неизбежность или контролируемая опасность? // *Хирургия.* 1999. № 6. С. 60–63.
- Савельев В.С. Флебология. М., 2001. 660 с.
- Hirsh J., Hoak J. Management of deep vein thrombosis and pulmonary embolism // *Circulation.* 1996. V. 96. № 12. P. 2212–2245.
- Koopman M.M.W., Prandom P., Piovela F. et al. Treatment of venous thrombosis with intravenous unfractionated heparin administered in the hospital as compared with subcutaneous low-molecular-weight heparin administered at home // *N. Engl. J. Med.* 1996. V. 334. P. 682–687.
- Leizorovicz A., Simonneau G., Decousus H. et al. Comparison of efficacy and safety of low molecular weight heparins and unfractionated heparin in initial treatment of deep venous thrombosis a meta analysis // *BMJ.* 1994. V. 309. P. 99–104.
- Lensing A.W.A., Prins M.H., Davidson B.L. et al. Treatment of deep venous thrombosis with low molecular weight heparins: a metaanalysis // *Arch. Intern. Med.* 1995. V. 155. P. 601–607.
- Levine M., Gent M., Hirsh J. et al. A comparison of low molecular weight heparin administered primarily at home with unfractionated heparin administered in the hospital for proximal deep vein thrombosis // *N. Engl. J. Med.* 1996. V. 314. P. 671–681.
- Lloyd A., Aitken J., Hoffmeyer U. Economic evaluation of the use of nadroparin calcium in the prophylaxis of deep vein thrombosis and pulmonary embolism in surgical patients in Italy // *Pharmacoeconomics.* 1997. V. 12. № 4. P. 475–485.
- Lloyd A., Aitken J., Hoffmeyer U. Economic evaluation of the use of nadroparin calcium in the treatment of deep vein thrombosis in Switzerland // *Ann. Pharmacother.* 1997. V. 31. № 7–8. P. 842–846.
- Mismetti P., Laporte-Simitsidis S., Boneu B. et al. Pharmacodynamic study of a repeated once daily curative dosage of nadroparin in twelve elderly healthy volunteers // *Haemostasis.* 1996. V. 2b. № 3. Suppl. P. 93.
- Rutherford P. *Vascular Surgery.* Philadelphia: W.B. Saunders Co., 2000. 1110 p.
- Siragusa S., Cosmi B., Piovela F. et al. Low molecular weight heparins and unfractionated heparin in the treatment of patients with acute venous thromboembolism: results of meta analysis // *Amer. J. Med.* 1996. V. 100. P. 269–277.
- White T. The use of pharmacoeconomics in formulary development: can this improve the way deep vein thrombosis is treated // *Amer. J. Manag. Care.* 2001. V. 7. № 17. Suppl. P. 545–550.