

СОВРЕМЕННОЕ ЛЕЧЕНИЕ ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ АНТИКОАГУЛЯНТАМИ

Хамдамов У.Р.,

Бухарский филиал республиканского научного центра экстренной
медицинской помощи.

✓ Резюме

Проведено проспективное клиническое исследование, целью которого было оценить эффективность, безопасность и удобство основной терапии венозного тромбоза пероральным антикоагулянтом с первых суток лечения. В исследование включали больных, поступивших в хирургическое отделение Бухарского филиала РНЦЭМП с инструментально верифицированным острым тромбозом глубоких вен нижних конечностей. В исследование были включены 47 больных, которым, начиная с первых суток, назначали антикоагулянт по 15 мг 2 раза в день на срок до 3 недель от начала терапии, затем переходили на однократный ежедневный таблетированные формы по клинической дозе до 20 мг препаратов. 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 антикоагулянтов один раз в сутки обеспечивает хорошую приверженность к лечению и низкий риск кровотечений.

Ключевые слова: венозное тромбоэмболическое осложнение, тромбоз глубоких вен, пероральные антикоагулянты, тромбоэмболия легочной артерии.

АНТИКОАГУЛЯНТЛАР БИЛАН ВЕНОЗ ТРОМБОЭМБОЛИК АСОРАТЛАРНИ ЗАМОНАВИЙ ДАВОЛАШ

Хамдамов У.Р.,

Республика шошилинич ёрдам илмий маркази Бухоро филиали.

✓ Резюме

Веноз тромбоз билан оғриган беморларда эффектив, хавфсиз ва қулай янги орал антикоагулянт даво натижалари бўйича клиник текширишлар ўтказилди. Текширишга РНЦЭМП Бухоро филиали хирургик бўлимларида инструментал йўл билан тасдиқланган оёқ чуқур веналари ўткир веноз тромбози ташхиси билан оғриган 47 нафар бемор олинди. Бу беморларга марказга тушгандан 1 суткадан антикоагулянт препаратини 15 мг 1табх2 маҳал, 3 ҳафта давомида ичишга, кейинчалик ҳар куни 20 мг 1таблетка х 1 маҳал тавсия қилинди. Даволаш давомийлиги дистал тромбозларда 3 ойгача, проксимал тромбозларда эса 6 ой, узоқ, яъни 12 ойгача эса идиопатик, онкологик касалликлар фонида келиб чиққан чуқур веноз тромбозларга тавсия қилинди. Даволаш даврида бу беморларда геморрагик асоратлар, веноз тромбознинг қайталаниши ва ўпка артерияси тромбоэмболияси ҳолатлари кузатилмади. Текшириш натижалари шуни кўрсатадики, антикоагулянтларнинг 1 маҳал суткасида қўллаш яхши натижа бериши ва қон кетиш хавфининг паст даражада эканлиги исботлади.

Калит сўзлар: веноз тромбоэмболик асоратлар, чуқур веналар тромбози, перорал антикоагулянтлар, ўпка артерияси тромбоэмболияси.

MODERN TREATMENT OF VENOUS THROMBOEMBOLIC COMPLICATIONS WITH ANTICOAGULANTS: POSSIBLE RIVAROXABAN

Hamdamov U.R.,

Bukhara branch of Republic scientific center of emergency medical care.

✓ Resume

A prospective clinical study was carried out to assess the efficacy, safety and convenience of the main therapy for venous thrombosis with an oral anticoagulant from the first day of treatment. The study included patients admitted to the surgical department of the Bukhara branch of the RSCEMP with instrumentally verified acute deep vein thrombosis of the lower extremities. The study included 47 patients who, starting from the first day, were prescribed an antithrombotic at 15 mg 2 times a day for up to 3 weeks from the start of therapy, then switched to a single daily tablet form at a clinical dose of up to 20 mg of drugs. The duration of treatment was 3 months for distal thrombosis, 6 months for provoked proximal venous thrombosis with reversible risk factors; for a long time (more than 12 months) with idiopathic, recurrent DVT, as well as venous thrombosis, which developed against the background of the presence of irreversible risk factors (cancer).

Over the entire observation period, no hemorrhagic complications, recurrence or progression of venous thrombosis, or the development of pulmonary embolism were recorded. Research has shown that once daily use of anticoagulants provides good adherence to treatment and a low risk of bleeding.

Key words: venous thromboembolic complications, deep vein thrombosis, oral anticoagulants, pulmonary embolism

Тромбоз глубоких вен нижних конечностей – распространенное заболевание, чреватое неблагоприятными последствиями. Опасность венозного тромбоза в первую очередь заключается в возможности развития тромбоэмболии легочных артерий, летальность при которой может достигать 10-20%. Кроме того, отсутствие адекватного лечения венозного тромбоза в острой стадии нередко служит причиной развития тяжелой хронической венозной недостаточности, вплоть до появления обширных длительно незаживающих трофических язв [3, 6].

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) с последующим переходом на антагонисты витамина К. Современный 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 (варфарин) показали высокую эффективность, которая выражается в более чем 5-кратном снижении риска рецидива венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО), их применение сопряжено с существенными недостатками, такими как 3-кратное увеличение риска геморрагических осложнений, необходимость постоянного лабораторного мониторинга степени гипокреотации 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 эффективно-

сти 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 большому ортопедическому 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 тромбоэмболий, как единственный новый пероральный антикоагулянт, обладающий доказанной эффективностью в предотвращении тромбоэмболических событий у пациентов с ТГВ уже с первого дня монотерапии. А в 2013 году ривароксабан одобрен в Российской Федерации 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 прямой пероральный ингибитор Ха фактора свертывания, с первых суток лечения.

Материал и методы

В исследование включали больных, поступивших в хирургических отделениях Бухарского филиала РНЦЭМП в 2016-2019 годы с инструментально верифицированным острым тромбозом глубоких вен нижних конечностей. Всем больным, начиная с первых суток, назначали антикоагулянт – прямой пероральный ингибитор Ха фактора свертывания по 15 мг 2 раза в день таблетированную форму 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 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 бинтами и применением флебопротекторов: сочетание гесперидина с диосмином (диофлан) или монотерапия диосмином (флебодиа).

В исследование были включены 47 больных (31 мужчина и 16 женщин) в возрасте от 29 до 78 лет (средний возраст 54,0±4,5 года). Всем больным выполнено ультразвуковое ангиосканирование (УЗАС) с цветовым доплеровским картированием. Исследования проводили ультразвуковыми аппаратами "Esaote MyLabX6" (Италия) и "SonoScape SSI-5500" (Китай), снабженными мультислотными датчиками 4,0 МГц, 5,0 МГц, и опцией цветного доплеровского картирования. При первичном УЗАС у 27 (58 %) больных был выявлен проксимальный тромбоз, у 20 (42 %) – дистальный. Срок от начала заболевания до госпитализации в стационар составил от 1 до 8 суток, в среднем 3,5±1,5 суток.

Результат и обсуждение

Всем больным была проведена оценка на предмет наличия факторов риска развития венозных тромбозов (варикозная болезнь, посттромбофлебитическая 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 12 (25,5 %) человек впервые выявлено онкологическое заболевание. У 17 (36 %) выявлены генетические мутации, приводящие к развитию тромбофилии. У остальных пациентов 18 (38,5 %) провоцирующие факторы отмечены не были, и тромбоз рассматривался как идиопатический.

После окончания стационарного этапа лечения, продолжительность которого составила 7-10 суток (в среднем 8±1 суток), больные продолжили антикоагулянтную терапию в амбулаторном режиме под наблюдением ангиохирурга 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 33 пациентов, что указывает на высокую приверженность к терапии, из которых 14 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 12 (25,5%) 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 4 (8,5 %) больных, все они были малые, значимых и больших кровотечений не было. Приостановки антикоагулянтной терапии, даже временной, не потребовалось. Все наблюдаемые пациенты принимали антикоагулянт по предложенной схеме, не было ни одного пациента, досрочно прекратившего прием препарата. Таким образом, применение антикоагулянта перорально 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 антикоагулянтом – прямого перорального ингибитора Ха фактора свертывания и эноксапарин-антагонисты витамина К [EINSTEIN Investigators, 2010].

Заключение

По сравнению со стандартной терапией антагонистами витамина К, важно отметить несколько отличий. Во-первых, пероральный антикоагулянт возможно применять с первого дня терапии венозного тромбоза, нет необходимости назначать нефракционированный гепарин или низкомолекулярный гепарин, в ряде случаев с дистальными тромбозами сроком возникновения более 7 дней, возможно отказаться от госпитализации таких пациентов в стационар и рекомендовать амбулаторный прием антикоагулянта 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, постоянном 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 перорального ингибитора Ха фактора свертывания, начиная с первого дня терапии

венозного тромбоза, высокую приверженность к терапии, являющимся современной альтернативой стандартной антикоагулянтной терапии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Богачев В.Ю., Болдин Б.В., Родионов С.В. Амбулаторное лечение тромбоза глубоких вен нижних конечностей. Новые возможности и перспективы. Амбулаторная хирургия. 2017;1-2 (65-66).
2. Бокерия Л.А., Затевахин И.И., Кириенко А.И. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболий. Флебология 2015; 5-6.
3. Кириенко А.И., Андрияшкин В.В. Флебологическая помощь больным с осложненными формами хронической венозной недостаточности на амбулаторном этапе. Флебология № 2 том 8 2014; 117-118.
4. Кривошеков 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. Савельев В.С., Кириенко А.И., Золотухин И.А., Андрияшкин В.В. Профилактика послеоперационных венозных тромбозов и тромбоэмболий в российских стационарах. Флебология № 3 2010; 3-8.
6. Шилов А.Н., Карпенко А.А., Кармоданова Н.А., Старосоская М.В., Особенности терапии ТЭЛА при гематогенной тромбофилии. Ангиология и сосудистая хирургия том. 19 № 3 2013;71-73.
7. Angelli G. Current issues in anticoagulation. Patophysiol. Haemost. Tromb. 2005; 2-9.
8. EINSTEIN Investigators. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. Engl Med 2010; 2499-2510.
9. 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.
10. 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.

Поступила 09.11. 2020