

© Коллектив авторов, 2014
УДК 616.14-005.755-085

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

ПРЕИМУЩЕСТВА И НЕДОСТАТКИ ВАРФАРИНА И ПРАДАКСА В ЛЕЧЕНИИ ВЕНОЗНОГО ТРОМБОЭМБОЛИЗМА

Кафедра общей хирургии (зав. — проф. Б. С. Суковатых), Курский государственный медицинский университет

Ключевые слова: прадакса (дабигатран), варфарин, венозный тромбоз эмболизм

Введение. Острый тромбоз глубоких вен нижних конечностей и/или тромбоз эмболия лёгочной артерии (ТЭЛА) в настоящее время объединены в понятие венозный тромбоз эмболизм вследствие причинно-следственных связей [1, 10].

Венозный тромбоз эмболизм представляет серьёзную 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 [4], в России ежегодно регистрируются около 250 тыс. случаев тромбозов глубоких вен с развитием ТЭЛА у каждого 3-го больного. При этом тромбоз эмболические осложнения занимают 3-е место по частоте причин смерти среди сердечно-сосудистых заболеваний после ИБС и инсульта [7]. Во-вторых, из-за большого количества рецидивов, которые развиваются в 21–34% случаев тромбоза глубоких вен и 15% — ТЭЛА. Ряд больных переносят в течение первых 5 лет несколько тромбоз эмболических эпизодов [6]. В-третьих, 45–95% больных, перенёвших тромбоз глубоких вен, страдают декомпенсированными формами хронической венозной недостаточности (ХВН), что ведёт у 75% из них к стойкой утрате трудоспособности и огромным затратам на их лечение [8]. В-четвертых, у больных, страдающих

венозным тромбоз эмболизмом, необходим длительный контроль за состоянием гемостаза, что невозможно у людей, проживающих в отдалённых населённых пунктах.

Несмотря на внедрение миниинвазивных хирургических технологий профилактики и лечения венозного тромбоз эмболизма (эндовазальные вмешательства, пликация и перевязка магистральных вен нижних конечностей, тромбэктомия), основным методом лечения остаётся антикоагулянтная терапия [2]. Проведённые ранее исследования как в нашей стране, так и за рубежом, доказали эффективность 7-дневной стартовой терапии гепарином в сочетании с 6-месячным лечением варфарином больных с венозным тромбоз эмболизмом. Варфарин признан «золотым стандартом» антикоагулянтной терапии [3].

В 2009 г. на XVI Всемирном конгрессе Международного союза флебологов было подчёркнуто, что в арсенале антитромботических препаратов появились новые генерации, и возможности консервативной терапии венозных тромбозов значительно улучшаются [5]. Разработка новых оральных антикоагулянтов идёт по двум направлениям. Во-первых, синтезированы ингибиторы фактора Ха свертываемости (ривароксабан, эдоксабан). Во-вторых, в клиническую практику начали внедряться ингибиторы фактора Па, из которых наибольшее распространение получил дабигатран. После приёма внутрь он быстро под-

Сведения об авторах:

Суковатых Борис Семёнович (e-mail: SukovatykhBS@kursksmu.net), Беликов Леонид Николаевич (e-mail: obhirurgiya@gmail.com), Савчук Ольга Фёдоровна (e-mail: obhirurgiya@gmail.com), Суковатых Михаил Борисович (e-mail: SukovatykhMB@kursksmu.net), кафедра общей хирургии, Курский государственный медицинский университет, 305041, г. Курск, ул. К. Маркса, 3

вергается биотрансформации с образованием активной формы, которая специфически ингибирует тромбин, находящийся не только в плазме, но и встроенный в тромб [9, 12]. В Российской Федерации данный препарат в аптечной сети продаётся под коммерческим названием «Прадакса» и рекомендован для профилактики венозного тромбоэмболизма после ортопедических операций.

Цель исследования — сравнить безопасность и эффективность перорального приёма варфарина и прадаксы в течение 6 мес лечения больных с клиническими проявлениями острых венозных тромбоэмболий.

Материал и методы. Нами проведён анализ комплексного обследования и лечения 110 больных с венозным тромбоэмболизмом, находившихся на лечении в сосудистом отделении ОБУЗ ГKB СМП г. Курска в 2006–2012 гг. Мужчин было 82 (74,5%), женщин — 28 (25,5%). Возраст больных колебался от 18 до 88 лет и составлял в среднем $(54,2 \pm 2)$ года. Средняя длительность заболевания до момента поступления составила $(5,6 \pm 2,7)$ 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 выше 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, тяжёлые сопутствующие заболевания сердца, печени и почек в стадии декомпенсации.

При поступлении больным выполняли рутинные клинические и биохимические анализы крови и мочи и ультразвуковое ангиосканирование венозной системы нижних конечностей на аппаратах «Aloca-630», «Toshiba» (Япония). Во время исследования определяли локализацию и протяжённость тромбоза, характер проксимальной части тромба (флотирующий или нефлотирующий), выявляли бессимптомно протекающий тромбоз в других сосудистых бассейнах. Распространённость тромботического процесса оценивали следующим образом. Тромбоз только одного сегмента глубоких вен — локальный; подколенной и поверхностной бедренной вен — распространённый; глубоких вен голени и бедра — субтотальный; глубоких вен голени, бедра и таза — тотальный.

Для исключения симптомной и асимптомной ТЭЛА всем пациентам при поступлении выполняли спиральную компьютерную томографию лёгких, 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 мл внутривенно на 200 мл изотонического раствора натрия хлорида 1 раз в сутки в течение 10 дней, никотиновая кислота 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, эластическая компрессия поражённой конечности, магнитотерапия в течение

10 дней. По технологии проведения антикоагулянтной терапии больные были разделены на две статистически однородные группы методом случайной выборки.

1-ю группу составили 60 больных, которым терапию проводили следующим образом. Для предупреждения распространения тромботического процесса применяли начальную терапию парентеральными антикоагулянтами — нефракционным высокомолекулярным гепарином из расчёта 450–500 ЕД на 1 кг массы тела. Средняя суточная доза гепарина для человека с массой тела 75 кг составила 37,5 тыс. МЕ, и её вводили подкожно по 12,5 тыс. МЕ в 3 приёма в 6.00, 14.00 и 20.00. Контроль системы гемостаза осуществляли 1 раз в сутки в 10.00 путём определения активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ). При проведении гепаринотерапии АЧТВ увеличивали в 2–2,5 раза (до 80–90 с). С момента рандомизации (не позднее 48 ч после начала парентеральной антикоагулянтной терапии) пациенты начинали приём варфарина (антикоагулянта непрямого действия) в дозе 5 мг (вечером в 20.00). На 3-й день с момента назначения варфарина определяли международное нормализованное отношение (МНО) и производили коррекцию дозы. В последующие дни проводили ежедневный контроль значения МНО с коррекцией дозы до оптимального достижения МНО в двух последующих измерениях — 2 и более, после чего гепарин отменяли. При этом продолжительность гепаринотерапии составляла не менее 5 и не более 10 сут, в среднем $(7,3 \pm 0,3)$ сут. Ежедневная доза варфарина при выписке больного через 2 нед была сугубо индивидуальна и колебалась от 2 до 12 мг/сут. Антикоагулянтную терапию продолжали 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 приёма лекарства с уменьшением недельной дозы на 15%.

Во 2-ю группу вошли 50 пациентов, которым стартовую терапию гепарином выполняли по аналогичной схеме в среднем в течение $(7,6 \pm 2,3)$ сут. Сразу после отмены гепарина больные получали «Прадакса» (дабигатран этексилат) по 150 мг 2 раза в день. Лабораторный контроль за состоянием гемостаза не проводили. Коррекцию дозы «Прадакса» также не проводили.

После окончания лечения проводили контрольное ультразвуковое исследование глубоких вен поражённых конечностей. Определяли локализацию и характер поражений отдельных сегментов венозной системы. Для оценки тяжести ХВН в отдалённом периоде применялась общепринятая в западно-европейских странах шкала Villalt [11]. Субъективные и объективные симптомы ХВН оценивали по 4-балльной шкале, после чего суммировали баллы и определяли тяжесть ХВН по трём степеням: число баллов меньше 4 — ХВН отсутствует, от 4 до 10 — ХВН лёгкой степени, от 10 до 14 — средней и свыше 15 — тяжёлой степени.

Результаты и обсуждение. При ангиосканировании длина тромбов в глубоких венах в 1-й группе колебалась от 18 до 98 см и составляла в среднем $(59,4 \pm 19,9)$ см, а во 2-й груп-

Таблица 1

Протяжённость тромбоза глубоких вен нижних конечностей

Протяжённость тромбоза	Пациенты с тромбозом глубоких вен (n=110)			
	1-я группа (n=60)		2-я группа (n=50)	
	Абс. число	%	Абс. число	%
Локальный	6	10	6	12
Распространённый	20	33,3	18	36
Субтотальный	18	30	18	36
Тотальный	16	26,7	8	16

пе — от 12 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 30 (50%) больных в 1-й и у 26 (52%) во 2-й группе. На 2-м месте находятся тромбозы подвздошной вены в сочетании с бедренной, подколенной и венами голени. Этот вариант обнаружен у 12 (20%) пациентов 1-й и у 10 (20%) 2-й группы. Лишь в единичных случаях выявлены тромбозы в одном анатомическом сегменте: подколенной, бедренной и подвздошной венах одинаково в обеих группах больных. Распределение больных по протяжённости тромбоза глубоких вен представлено в табл. 1.

Из табл. 1 видно, что наиболее часто у больных имел место распространённый, а затем субтотальный тромбоз глубоких вен. Локальный тромбоз мало нарушал венозную гемодинамику и клинически проявлялся лёгкой степенью острой венозной недостаточности, распространённый и субтотальный тромбоз — средней, а тотальный тромбоз — тяжёлой.

По данным ультразвукового ангиосканирования, в 1-й группе у 58 (96,7%) больных тромб был фиксирован к стенке вены, а у 2 (3,3%) — отмечена флотация верхушки тромба. При изучении характера тромботического процесса во 2-й группе установлено, что у 46 (92%) пациентов процесс носил окклюзионный, нефлотирующий характер. Лишь у 4 (8%) — отмечена флотация проксимальной части тромба. Во всех случаях длина свободной части тромба не превышала 4 см. В течение первых 3 сут после начала антикоагулянтной терапии как варфарином, так и прадакса 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 пациента.

При спиральной компьютерной томографии лёгких ТЭЛА выявлена у 12 (10,9%) больных по 6 человек в каждой группе. В 1-й группе асимптомный изолированный пристеночный тромбоз основного ствола лёгочной артерии обнаружен у 4 пациентов. У одного — тромбоз из основного ствола распространялся на сегментарные артерии и клинически проявлялся инфаркт-пневмонией.

Во 2-й группе у 4 пациентов отмечен пристеночный тромбоз основного ствола лёгочной артерии с распространением на сегментарные и субсегментарные артерии, что проявлялось симптомами инфаркт-пневмонии. У 2 пациентов этой группы выявлен асимптомный изолированный

пристеночный тромбоз основного ствола лёгочной артерии. Следует подчеркнуть, что все случаи ТЭЛА развились у пациентов до поступления в стационар, а рецидива эпизодов ТЭЛА не зарегистрировано в процессе стационарного лечения.

Рецидив заболевания (обнаружение тромба в других, ранее не вовлечённых в тромботический процесс венах с развитием ТЭЛА) обнаружен у 1 (2%) больного 2-й группы. На момент рандомизации данный пациент имел локальный тромбоз подколенной вены. Во время амбулаторного лечения у больного возникла ТЭЛА. Через 1 мес при проведении контрольных ультразвуковых исследований тромбы обнаружены в венах голени, подколенной, бедренной и подвздошной венах. Больной повторно госпитализирован, переведён на приём варфарина. При тщательном дополнительном обследовании выявлена резистентность к антикоагулянтной терапии вследствие врождённой тромбофилии.

Нежелательные явления антикоагулянтной терапии представлены в табл. 2.

Различные нежелательные явления антикоагулянтной терапии зарегистрированы у 20 (18,2%) больных. Из табл. 2 видно, что безопасность антикоагулянтной терапии во 2-й группе (получавшей прадакса) была сопоставима с 1-й группой (получавшей варфарин). Наиболее часто нежелательные эффекты проявлялись развитием кровотечений, которые обнаружены у 16 (14,5%) пациентов. При этом в 14 (12,8%) наблюдениях они не были клинически значимыми (не требовали госпитализации и проведения коагулянтной терапии), а устранялись путём коррекции дозы антикоагулянта. Лишь у 1 (0,9%) больного на фоне приёма варфарина развилось массивное кровотечение из острой язвы желудка, и антикоагулянтная терапия была прекращена. У 4 (3,6%) пациентов по два в каждой группе в процессе лечения выявлено повышение уровня печёночных проб (АЛТ, АСТ) более чем в 3 раза выше верхней границы нормы, и в связи с этим данным

Таблица 2

**Нежелательные явления
антикоагулянтной терапии**

Виды осложнений	Пациенты с тромбозом глубоких вен (n=110)			
	1-я группа (n=60)		2-я группа (n=50)	
	Абс. число	%	Абс. число	%
Носовое кровотечение	4	6,7	—	—
Желудочное кровотечение	2	3,3	—	—
Кровотечение из мочевыводящих путей	—	—	2	4
Маточное кровотечение	2	3,3	2	4
Прямокишечное кровотечение	—	—	2	4
Субконъюнктивальное кровотечение	2	3,3	—	—
Повышение уровня печёночных ферментов более чем в 3 раза	2	3,3	2	4
Всего	12	20	8	16

пациентам антикоагулянтная терапия препаратами исследования была остановлена.

Распределение больных по степеням реканализации всей венозной системы нижних конечностей на момент окончания лечения представлено в *табл. 3*.

Оба препарата достаточно эффективно ускоряют процессы реканализации тромбированных глубоких вен. Существенной разницы в восстановлении проходимости глубоких вен при сравнительном анализе обеих групп больных выявлено не было.

Распределение больных по степеням ХВН через 2 года после окончания лечения представлено в *табл. 4*.

Как видно из представленной *табл. 4*, частота развития тяжёлых форм ХВН через 2 года после окончания исследования в обеих группах примерно одинаковая. Вместе с тем, применение прадакса позволяет увеличить на 3% количество больных, у которых отсутствует проявление ХВН. Общая

частота проявлений ХВН в обеих группах имеет место у 61,7% больных, из них у 3,6% — тяжёлой степени.

Анализ проведённых исследований показал, что раннее назначение современных высокоэффективных непрямых антикоагулянтов 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. Для профилактики тромбоэмболии лёгочной артерии ни у одного больного не потребовалось прибегать к постановке кава-фильтра, не было зарегистрировано ни одного фатального исхода.

При проведении исследования не установлено статистически значимых различий при сравнении эффективности, безопасности, скорости реканализации тромбированных вен, развития степеней тяжести ХВН после лечения пациентов варфарином и прадакса.

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 числа противопоказаний.

По эффективности прадакса не уступает варфарину. Оба препарата в одинаковой степени предупреждают рецидив заболевания и имеют равный уровень безопасности лечения. Вместе с тем, прадакса обладает рядом преимуществ: даёт 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 приёма лекарственных средств. Применение прадакса позволит проводить длительную антикоагулянтную терапию больным, у которых невозможно осуществлять контроль за состоянием гемостаза,

Таблица 4

**Распределение больных по степени тяжести ХВН
через 2 года после окончания лечения**

Степень ХВН	1-я группа (n=60)		2-я группа (n=50)		Всего (n=110)	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Отсутствует	22	36,7	20	40	42	38,3
Лёгкая	26	43,3	22	44	48	43,6
Средняя	10	16,7	6	12	16	14,5
Тяжёлая	2	3,3	2	4	4	3,6

Таблица 3

**Степень реканализации всей венозной системы
нижних конечностей**

Степень реканализации глубоких вен	1-я группа (n=60)		2-я группа (n=50)	
	Абс. число	%	Абс. число	%
Полная	28	46,7	14	28
Частичная	12	20	20	40
Окклюзия	20	33,3	16	32

что особенно важно для жителей России, учитывая её огромные размеры.

Выводы. 1. У больных с венозным тромбозом прадакса в дозах 150 мг 2 раза в день в течение 6 мес эффективно предупреждает рост тромба, рецидив заболевания, ускоряет процессы реканализации тромбированных вен.

2. Терапия прадаксой не требует подбора дозы, контроля за состоянием гемостаза, не повышает уровень специфических осложнений и может быть рекомендована для использования в широкой клинической практике, особенно при невозможности лабораторного контроля за адекватностью антикоагулянтной терапии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Гавриленко А.В., Воронов Д.А., Аликин Е.Ю. Профилактика венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений в хирургической практике: современное состояние и перспективы развития // Хирургия. 2010. № 11. С. 62–70.
2. Гордеев М.П., Николаев Г.В., Наймушин А.В. и др. Хирургическое лечение хронической тромбоэмболической лёгочной гипертензии с флотирующими тромбами в правом желудочке сердца // Вестн. хир. 2012. № 1. С. 12–15.
3. Кириенко А.И., Леонтьев С.Г., Лебедев И.С., Селиверстов С.И. Профилактика венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений в хирургической клинике // Consilium Medicum. 2006. № 7. С. 78–80.
4. Савельев В.С. Флебология: Руководство для врачей. М.: Медицина, 2001. 664 с.
5. Сапелкин С.В. XVI Всемирный конгресс Международного союза флебологов — обзор материалов конгресса // Ангиол. и сосуд. хир. 2009. № 4. С. 81–85.
6. Суковатых Б.С., Савчук О.Ф. Сравнительная эффективность и безопасность оральных антикоагулянтов в лечении острых тромбозов глубоких вен нижних конечностей // Вестн. хир. 2010. № 6. С. 80–84.
7. Шапошников С.А., Синьков С.В., Заболотских И.Б. Детализация развития тромбозов и тромбоэмболических осложнений в абдоминальной хирургии // Вестн. хир. 2013. № 6. С. 59–63.
8. Шевченко Ю.Л., Стойко Ю.М., Лыткин М.И. Основы клинической флебологии. М.: Медицина, 2005. 348 с.
9. 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. J. 2007. Vol. 370. P. 949–956.
10. Geerts W.H. Prevention of venous thromboembolism: the seventh ACCP conference on antithrombotic thrombolytic therapy // Chest. 2004. Vol. 126. P. 335–400.
11. Kearon C., Kahn S.R., Agnelli G. et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice (8-th Edition) // Chest. 2008. Vol. 133. P. 454–545.
12. 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 subject // Brit. J. Clin. Pharmacol. 2007. Vol. 64. P. 292–303.

Поступила в редакцию 14.02.2014 г.

B.S. Sukovatykh, L.N. Belikov, O.F. Savchuk,
M.B. Sukovatykh

ADVANTAGES AND DISADVANTAGES OF WARFARIN AND PRADAXA THERAPY FOR VENOUS THROMBOEMBOLISM

Kursk State Medical University

An analysis of complex examination of 110 patients with venous thromboembolism was made. The patients were separated into 2 groups. The first group included 60 patients, who had the start heparin therapy during 7 days with the following 6-month warfarin therapy. Warfarin was substituted by pradaxa (dabigatran) for 50 patients of the second group. The efficacy of pradaxa could be compared with warfarin. However, pradaxa had a number of advantages such as the predictable anticoagulant effect, standard dosages. This medicine is more predictable and doesn't require a control of homeostasis and an adjustment of drug dosage.

Key words: *pradaxa (dabigatran), warfarin, venous thromboembolism*