

ВОЗМОЖНОСТИ ДЛИТЕЛЬНОЙ АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С ПРОКСИМАЛЬНЫМ ТРОМБОЗОМ ГЛУБОКИХ ВЕН НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

А. С. Петриков, Д. В. Дудин, О. В. Валова,
В. Р. Эйрих, С. В. Зайцев, Я. Н. Шойхет

Цель – определить безопасность пролонгированной антитромботической терапии, особенности реканализации венозного русла и качество жизни у больных с перенесенным проксимальным тромбозом глубоких вен нижних конечностей при пролонгированном применении варфарина, дабигатрана этексилата и сулодексида в течение года. В проспективном исследовании изучены 186 пациентов с острым проксимальным тромбозом глубоких вен нижних конечностей с разделением на 3 группы в зависимости от применяемой длительной антитромботической терапии. Установлено, что длительное применение дабигатрана этексилата и сулодексида в течение года у больных с перенесенным проксимальным тромбозом глубоких вен превосходит по безопасности варфарин на 15,0 % и 17,0 % ($p < 0,05$), сопровождается развитием ранней реканализации и снижает частоту развития посттромботической болезни.

Ключевые слова: острый проксимальный тромбоз глубоких вен, реканализация, дабигатрана этексилат, варфарин, сулодексид, качество жизни.

ВВЕДЕНИЕ

Тромбоз глубоких вен нижних конечностей (ТГВНК) и связанная с ним тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) объединены под общим понятием венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) и в настоящее время представляют глобальную проблему современной медицины, являясь одной из значимых причин инвалидизации и смертности в индустриально развитых странах [1–3]. Доказано, что в течение 3 месяцев от развития венозного тромбоза умирают 14 % пациентов с проксимальным ТГВНК и 17,5 % с ТЭЛА [4–5]. При благоприятном исходе острого периода венозного тромбоза возникает риск развития посттромботической болезни (ПТБ).

Перенесенный ТГВНК причина развития ПТБ в течение первых 3 лет у 35–69 % больных, а 5–10 лет – у 49–100 % больных [6]. ПТБ может наблюдаться у 25 % больных с тромбозом глубоких вен (ТГВ) голени, у 46 % пациентов с поражением вен голени и бедра, у 98 % больных с проксимальным венозным тромбозом (ВТ) [7]. У половины больных с острыми ВТ выше колена развиваются тяжелые трофические нарушения с формированием длительно незаживающих венозных язв в течение первых 2–3 лет [8].

В последнее время в отечественной и иностранной литературе в связи с появлением доказательной базы и активным внедрением новых пероральных

POSSIBILITIES OF LONG-LASTING ANTI-THROMBOTIC THERAPY IN PATIENTS WITH PROXIMAL THROMBOSIS OF LOWER LIMBS DEEP VEINS

A. S. Petricov, D. V. Dudin, O. V. Valova, V. R. Eirikh, S. V. Zaitsev, Ya. N. Shoikhet

The aim of the paper is to determine the safety of prolonged antithrombotic therapy, the features of recanalization of the venous bed and the quality of life in patients with proximal deep vein thrombosis of lower limbs with prolonged use of warfarin, dabigatran etexilate and sulodexide for a year. In a prospective study, 186 patients with lancinating proximal thrombosis of deep veins were examined, divided into 3 groups, depending on the long-term antithrombotic therapy. It was found that the long-term use of dabigatran etexilate and sulodexide throughout the year is safer by 15.0 % and 17.0 % ($p < 0.05$) than the warfarin, and accompanied by the development of early recanalization and reduces the incidence of post-thrombotic syndrome.

Keywords: lancinating proximal thrombosis of deep veins, recanalization, dabigatran etexilate, warfarin, sulodexide, quality of life.

антикоагулянтов (НПОАК) для лечения и вторичной профилактики ВТЭО появляются публикации, посвященные сравнительному анализу отдаленных результатов с существующими традиционными подходами лечения этой категории больных [9–13]. В работах последних лет установлено, что существует прямая взаимосвязь между степенью и временем реканализации глубоких вен нижних конечностей, выраженностью клинической симптоматики хронической венозной недостаточности у больных с перенесенным проксимальным тромбозом [3, 13]. По мнению ряда авторов, процессы реканализации наиболее активно протекают в течение первых 6–12 месяцев после перенесенного ТГВ, далее динамика морфологических изменений менее выражена [12–13].

В настоящее время нет однозначных рекомендаций в отношении пролонгированного назначения антитромботической терапии (АТТ) для лечения и вторичной профилактики ВТЭО с учетом факторов риска и типа венозного тромбоза [9–12, 14]. Это является основанием для активного изучения антикоагулянтов и антитромботических препаратов, которые могут применяться для пролонгированного лечения и профилактики ВТЭО, особенно в ситуациях, когда больному невозможно назначить антагонисты витамина К (АВК).

В последние годы широкое распространение получили препараты, способные корригировать процессы микроциркуляции на тканевом уровне и воздействовать на процессы системы гемостаза – гепариноиды, среди которых большой интерес представляет сулодексид (СД). Благодаря наличию различных лекарственных форм и своим физико-химическим свойствам СД применяется и как антитромботический препарат [12, 15]. Его антикоагулянтное действие проявляется за счет сродства к кофактору II гепарина, который инактивирует тромбин, и связано с подавлением активированного X-фактора, усилением синтеза и секреции простациклина (ПГ12) и снижением уровня фибриногена в плазме крови [15]. Вышеуказанные эффекты СД позволяют применять его не только для предупреждения роста и лизиса уже имеющихся тромбов, но и для вторичной профилактики ВТЭО, хронической венозной недостаточности и посттромботической болезни [12, 15–16].

В отличие от сулодексида, антикоагулянтное действие которого проявляется за счет сродства к кофактору II гепарина, прадакса (дабигатрана этексилат) является прямым ингибитором тромбина. Так как тромбин в процессе коагуляции превращает фибриноген в фибрин, угнетение активности тромбина препятствует образованию тромба. Дабигатрана этексилат (ДЭ) оказывает ингибирующее воздействие на свободный тромбин – тромбин, связанный с фибриновым сгустком, и вызванную тромбином агрегацию тромбоцитов [17].

Все вышеперечисленное, явилось предпосылкой для проведения сравнительного исследования у больных с проксимальным ТГВНК в зависимости от используемой схемы АТТ в отдаленном периоде.

Цель работы – определить безопасность пролонгированной антитромботической терапии, особенности реканализации венозного русла и качество жизни

у больных с перенесенным проксимальным тромбозом глубоких вен нижних конечностей при пролонгированном применении варфарина, дабигатрана этексилата и сулодексида в течение года.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В сравнительное проспективное исследование были включены 186 пациентов в возрасте от 18 до 69 лет с острым проксимальным ТГВНК, находившихся на лечении в отделении сосудистой хирургии КГБУЗ «Городская больница № 5» г. Барнаул в 2014–2017 гг. В I группу вошли 64 пациента (31 мужчина и 33 женщины) в возрасте от 18 до 64 лет (средний возраст – $39,6 \pm 2,1$ лет), получавших терапию антагонистами витамина К. II группу составили 56 больных, которым назначался дабигатрана этексилат после стандартной терапии гепаринами – нефракционированного и низкомолекулярного гепаринов (НФГ или НМГ) в течение 5 дней (35 мужчин и 21 женщина). Возраст больных в этой группе колебался от 20 до 69 лет (средний возраст – $46,1 \pm 1,2$ года). III группу составили 66 пациентов (37 мужчин и 29 женщин) в возрасте от 18 до 69 лет (средний возраст – $40,4 \pm 1,9$ года), которым после курса стандартной антикоагулянтной терапии через 2,5–3,0 месяца (гепарины в остром периоде с переходом на АВК) назначался сулодексид.

Впервые возникший венозный тромбоз в I группе наблюдался у 61 (95,3 %) больных, во II группе – у 54 (96,4 %), а в III группе – у 63 (95,5 %) больных ($p > 0,05$). Рецидивирующий характер заболевания в I группе установлен у 3 (4,7 %) больных, во II группе – у 2 (3,6 %), а в III группе – у 3 (4,5 %) больных ($p > 0,05$).

На момент поступления у всех больных с проксимальным ТГВ установлен окклюзионный характер поражения венозного русла нижних конечностей. По данным ультразвукового ангиосканирования (УЗАС) выявлено преобладание проксимальных тромбозов (бедренной вены в сочетании с поражением подколенной и берцовых вен): в I группе – у 35 (54,7 %), во II группе – у 30 (53,6 %), в III группе – у 32 (48,5 %) пациентов ($p > 0,05$). На втором месте по частоте встречаемости наблюдались тромбозы подвздошного сегмента в сочетании с поражением бедренной, подколенной и берцовых вен. Распределение больных в анализируемых группах по характеру поражения венозного русла представлено в табл. 1.

Таким образом, анализируемые группы больных были сопоставимы по полу, возрасту, характеру поражения венозного русла и течению заболевания.

Критериями включения в исследование являлись наличие проксимального ТГВНК, документально подтвержденного при выполнении ультразвукового ангиосканирования, возраст от 18 до 69 лет, длительность заболевания не более 7 суток.

Критериями исключения являлись онкологические заболевания, оперативные вмешательства, острые инфекции, скелетные травмы и переломы, длительная иммобилизация, авиаперелеты, возраст моложе 18 лет и старше 69 лет, наличие противопоказаний к применению антикоагулянтной терапии, тяжелые сопутствующие заболевания почек, печени и сердца в стадии декомпенсации, а также пациенты, которые на момент госпитализации принимали варфарин в связи с наличием нарушений ритма.

Характер поражения глубоких вен нижних конечностей при тромбозе

Характер поражения (сегмент)	Больные с тромбозом глубоких вен нижних конечностей						p1-2 >	p2-3 >	p1-3 >
	I группа (n = 64)		II группа (n = 56)		III группа (n = 66)				
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%			
Подвздошно-бедренно-подколенно-берцовый	13	20,3	15	26,7	17	25,7	0,05	0,05	0,05
Подвздошно-бедренный	4	6,3	2	3,6	4	6,1	0,05	0,05	0,05
Подвздошный	1	1,5	2	3,6	3	4,5	0,05	0,05	0,05
Бедренно-подколенно-берцовый	35	54,7	30	53,6	32	48,5	0,05	0,05	0,05
Бедренно-подколенный	8	12,5	5	8,9	6	9,1	0,05	0,05	0,05
Бедренный	3	4,7	2	3,6	4	6,1	0,05	0,05	0,05
Всего:	64	100,0	56	100,0	66	100,0	-	-	-

В стационаре у больных изучены стандартные клинико-лабораторные показатели крови (общий анализ с лейкоцитарной формулой, биохимический анализ, показатели коагулограммы, С-реактивный белок (СРБ), D-димеры, общий анализ мочи).

УЗАС венозной системы нижних конечностей выполнялось при госпитализации больного и накануне выписки на 10–14 сутки на фоне АТТ по стандартным общепринятым методикам [17]. На амбулаторном этапе в динамике большинству пациентов проводилось ультразвуковое дуплексное сканирование на аппаратах Philips Envisor C и Siemens Acuson Antares (Германия) через 1, 3, 6 и 12 месяцев от начала лечения. УЗАС в I группе через 1 месяц проведено у 64 больных, через 3 месяца – у 49 больных, через 6 месяцев – у 58 больных, через 12 месяцев – у 53 больных; во II группе через 1 месяц УЗАС выполнено у 56 больных, через 3 месяца – у 52 больных, через 6 месяцев – у 53 больных, через 12 месяцев – у 49 больных. В III группе УЗАС через 1 месяц от начала лечения СД выполнено у 58 больных, через 3 месяца – у 66 больных, через 6 месяцев – у 52 больных, через 12 месяцев – у 42 больных. Статистически значимых различий по числу исследованных больных в отдельные периоды наблюдения выявлено не было.

По УЗАС определяли протяженность тромбоза, локализацию проксимальной и дистальной границы тромботических масс, наличие бессимптомно протекающего тромбоза в других венозных бассейнах, оценивали признаки появления реканализации и ее степень на различных уровнях системы глубоких вен нижних конечностей. При оценке степени реканализации глубоких вен использовалась 4-ступенчатая градация: слабая – при компрессии ультразвуковым датчиком сжимается не более 30 % просвета вены; средняя – при компрессии сжимается около 50 % просвета вен; хорошая – вена компрессируется более чем на 70 % [19].

В остром периоде все больные получали стандартную терапию согласно российским клиническим

рекомендациям по диагностике, лечению и профилактике ВТЭО (2009, 2015 гг.), которые включали назначение НФГ в качестве стартового препарата [20]. В первой группе переход на АВК (варфарин) в стартовой дозе 5 мг начинался на 3–5-е сутки от начала гепаринотерапии. На 3-е сутки с момента назначения варфарина определялось международное нормализованное отношение (МНО). В дальнейшем осуществлялся контроль МНО с коррекцией дозы варфарина до оптимальных значений 2,0–3,0. На амбулаторном этапе контроль уровня МНО осуществлялся в поликлинике по месту жительства.

Во II группе стартовая терапия НФГ проводилась в течение 5 суток. На 6-е сутки гепарин отменялся и назначался дабигатран этексилат по 150 мг 2 раза в день в течение года [8].

В III группе перевод больных на СД осуществлялся амбулаторно через 2,5–3,0 месяца от начала лечения проксимального ТГВНК [16]. Показаниями для назначения СД у больных являлись невозможность приема АВК, передозировка АВК, нарушение в системе протеза С, снижение антитромбина III и развитие тромбоцитопении, отсутствие реканализации на фоне приема АВК и сохраняющийся отечно-болевой синдром, а также угнетение фибринолиза. Больным назначался СД по 600 ЛПЕ внутримышечно в течение 10–15 дней. Затем переходили на пероральный пролонгированный прием препарата в дозировке 250 ЛПЕ 2 раза в сутки в течение года.

Кроме АТТ лечение на амбулаторном этапе у всех больных в течение года включало применение компрессионного трикотажа II класса, флеботоников (диосмин, микронизированная очищенная флавоноидная фракция (МОФФ), кверцетин), также рекомендовался активный образ жизни. На фоне пролонгированного применения АТТ в динамике изучен процесс реканализации проксимальных отделов венозного русла нижних конечностей по данным УЗАС. Срок на-

блюдения больных в анализируемых группах составил 1 год. Оценка качества жизни больных через год проводилась при помощи шкалы Villalta [21]. Статистическая обработка результатов производилась при помощи лицензионных программ Microsoft Office 365 и Statistica V. 10 фирмы StatSoft Inc. (США). Статистически значимый уровень принимался при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В анализируемых группах изучена частота развития геморрагических осложнений на фоне приема АТТ. В I группе в течение года развитие клинически значимого кровотечения (СКЗК) отмечено у 9 (17,0 %) пациентов: из мочевыводящих путей – у 4 (7,5 %) боль-

ных, маточное – у 2 (3,8 %), желудочно-кишечное – у 3 (5,7 %) больных. Во II группе только у 1 пациента (2,0 %) отмечено развитие СКЗК (носовое кровотечение). Частота развития СКЗК во II и III группах была статистически значимо ниже, чем в I группе на 15,0 % и 17,0 % соответственно ($p < 0,05$). Развитие СКЗК устранялось путем коррекции дозы антикоагулянта или его отмены, но при этом не требовало госпитализации больных. У больных третьей группы пролонгированное применение СД на протяжении всего срока наблюдения не вызвало развития СКЗК. Летальных исходов на фоне АТТ не зарегистрировано. Частота развития СКЗК у больных при проведении антитромботической терапии представлена в табл. 2.

Таблица 2

Характер клинически значимых кровотечений на фоне применения антитромботической терапии через 12 месяцев

Клинически значимое кровотечение	I группа (n = 53)		II группа (n = 49)		III группа (n = 42)		p1-2	p2-3	p1-3
	n	%	n	%	n	%			
Маточное кровотечение	2	3,8	-	-	-	-	>0,05	>0,05	>0,05
Кровотечение из мочевыводящих путей	4	7,5	-	-	-	-	>0,05	>0,05	>0,05
Желудочно-кишечное кровотечение	3	5,7	-	-	-	-	>0,05	>0,05	>0,05
Носовое кровотечение	-	-	1	2,0	-	-	>0,05	>0,05	>0,05
Всего:	9	17,0	1	2,0	-	-	<0,05	>0,05	<0,05

Таким образом, пролонгированное применение ДЭ и СД в течение года у больных с перенесенным проксимальным ТГВНК безопасно в отношении развития СКЗК по сравнению со стандартной терапией АВК. Полученные данные согласуются с результатами зарубежных исследований, в которых доказано, что пролонгированный прием ДЭ и СД сопровождается низким риском геморрагических осложнений, по сравнению с терапией АВК, при которой риск развития больших и клинически значимых кровотечений составляет 13,3–15,0 % [9, 22–23].

Известно, что реканализация глубоких вен после тромбоза происходит в дистальных отделах, и, в последнюю очередь, в проксимальных отделах, что в значительной степени определяет гемодинамику после перенесенного ТГВНК и исходы [24]. Характер восстановления венозного русла у больных на фоне АТТ в течение года в анализируемых группах представлен в табл. 3.

Установлено, что через 1 месяц после начала антитромботической терапии, сохраняющаяся окклюзия проксимального сегмента в I группе составляла 37,5 %, во II группе – 35,7 %, в III группе – 27,6 %, при этом статистически значимых различий между группами выявлено не было. Доля пациентов со слабой и средней степенью реканализации в трех анализируемых группах статистически значимо не различалась. В то же время у 8 пациентов (13,8 %) III группы наблюда-

лась статистически значимая хорошая реканализация подвздошно-бедренного сегмента по сравнению с I и II группами ($p < 0,05$).

Выявлено, что через 3 месяца частота сохраняющейся окклюзии на фоне АТТ в проксимальном сегменте в I группе была выше, чем во II и III группах на 24,5 % и 15,4 % соответственно ($p < 0,05$). Доля пациентов со слабой степенью реканализации в III группе была меньше, чем в I на 28,7 %, и меньше, чем во II на 18,7 % ($p < 0,05$). При этом установлено, что количество пациентов с хорошей реканализацией во II и III группах было статистически значимо выше, чем в I на 18,6 % и 41,3 % соответственно ($p < 0,05$).

Через 6 месяцев на фоне лечения частота сохраняющейся окклюзии подвздошно-бедренного сегмента в I группе была значимо выше, чем во II и III группах на 22,4 % и 16,6 % соответственно ($p < 0,05$). Доля больных со слабой реканализацией в I группе была значимо выше, чем во II группе на 19,0 % ($p < 0,05$). Хорошая реканализация во II группе наблюдалась чаще, чем в I на 36,8 %, а в III группе чаще, чем в I на 22,6 % ($p < 0,05$). Следует отметить, что у всех пациентов II группы достигнута средняя или хорошая реканализация проксимального отдела глубоких вен, тогда как окклюзионные формы поражения венозного русла или слабая реканализация не наблюдались. В III группе окклюзия или слабая реканализация установлена у лишь у 1 пациента (5,8 % случаев). При этом статистически значи-

**Реканализация у больных с проксимальным тромбозом глубоких вен нижних конечностей
на фоне антитромботической терапии в течение года**

Срок наблюдения больных	Степень реканализации	I группа	II группа	III группа	p1-2	p2-3	p1-3
1 месяц	окклюзия	24 (37,5 %)	20 (35,7 %)	16 (27,6 %)	> 0,05	> 0,05	> 0,05
	слабая	31 (48,4 %)	27 (48,2 %)	21 (36,2 %)	> 0,05	> 0,05	> 0,05
	средняя	9 (14,1 %)	9 (16,1 %)	13 (22,4 %)	> 0,05	> 0,05	> 0,05
	хорошая	0	0	8 (13,8 %)	> 0,05	< 0,05	< 0,05
3 месяца	окклюзия	12 (24,5 %)	0	6 (9,1 %)	< 0,05	> 0,05	< 0,05
	слабая	20 (40,8 %)	16 (30,8 %)	8 (12,1 %)	> 0,05	< 0,05	< 0,05
	средняя	12 (24,5 %)	21 (40,4 %)	18 (27,3 %)	> 0,05	> 0,05	> 0,05
	хорошая	5 (10,2 %)	15 (28,8 %)	34 (51,5 %)	< 0,05	< 0,05	< 0,05
6 месяцев	окклюзия	13 (22,4 %)	0	3 (5,8 %)	< 0,05	> 0,05	< 0,05
	слабая	11 (19,0 %)	0	3 (5,8 %)	< 0,05	> 0,05	> 0,05
	средняя	17 (29,3 %)	18 (33,9 %)	19 (36,5 %)	> 0,05	> 0,05	> 0,05
	хорошая	17 (29,3 %)	35 (66,1 %)	27 (51,9 %)	< 0,05	> 0,05	< 0,05
12 месяцев	окклюзия	11 (20,7 %)	0	1 (2,4 %)	< 0,05	> 0,05	< 0,05
	слабая	9 (17,0 %)	0	3 (7,1 %)	< 0,05	> 0,05	> 0,05
	средняя	10 (18,9 %)	9 (18,4 %)	6 (14,3 %)	> 0,05	> 0,05	> 0,05
	хорошая	23 (43,4 %)	40 (81,6 %)	32 (76,2 %)	< 0,05	> 0,05	< 0,05

мых различий по реканализации во II и III группах на фоне АТТ выявлено не было.

После 12-месячного курса АТТ терапии доля пациентов с сохраняющейся окклюзией в проксимальном сегменте в I группе была статистически значимо выше, чем во II и в III группах на 20,7 % и 18,3 % соответственно ($p < 0,05$). Слабая реканализация у пациентов, принимающих АВК, наблюдалась статистически значимо чаще, чем у пациентов II группы на 17,0 % ($p < 0,05$). Вместе с тем, хорошая реканализация проксимального сегмента у пациентов II и III групп наблюдалась статистически значимо чаще, чем у больных I группы на 38,2 % и 32,8 % соответственно ($p < 0,05$).

Таким образом, пролонгированное применение в течение года ДЭ и СД сопровождается лучшей реканализацией проксимальных отделов венозного русла нижних конечностей по сравнению со стандартной терапией варфарином.

Доказано, что выраженность клинических признаков у больных во всех трех анализируемых группах через год от начала рандомизации значительно уменьшилась, но интенсивность их снижения была различной. Степень тяжести ПТБ оценивалась по шкале Villalta (рис. 1).

Отсутствие признаков ПТБ на фоне АТТ через год наблюдалось у 28 пациентов (57,2 %) II группы и 22 пациентов (52,4 %) III группы, что было статистически значимо выше, чем в I группе на 27,0 % и 22,2 %, соответственно ($p < 0,05$). При этом тяжелая степень ПТБ развилась у 12 пациентов I группы (22,6 %), что статисти-

чески значимо отличалось от II и III групп на 16,5 % и 17,8 % соответственно ($p < 0,05$). Статистически значимых различий в оценке развития ПТБ и ее тяжести между II и III группами выявлено не было.

Таким образом, оценка клинических признаков на основе шкалы Villalta свидетельствует о благоприятном течении проксимального ТГВ и меньшей частоте развития тяжелых форм ПТБ у больных, перенесших тромбоз подвздошно-бедренного сегмента на фоне пролонгированного приема ДЭ и СД в течение года по сравнению с варфарином.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установлено, что пролонгированная АТТ ДЭ и СД в течение года у больных с перенесенным проксимальным ТГВ является более безопасной в отношении развития СКЗК на 15,0 % и 17,0 % ($p < 0,05$) по сравнению с варфарином. При этом длительное применение СД является наиболее безопасным и не вызывает развития геморрагических осложнений на протяжении всего срока наблюдения.

У больных с перенесенным проксимальным ТГВ, принимающих ДЭ и СД в течение года, уже через 3 месяца на фоне АТТ присутствуют статистически значимые различия в отношении хорошей реканализации по сравнению с больными, принимающими АВК на 18,6 % и 41,3 % ($p < 0,05$). В дальнейшем пролонгированная терапия ДЭ и СД в течение года сопровождается хорошей реканализацией проксимальных отделов

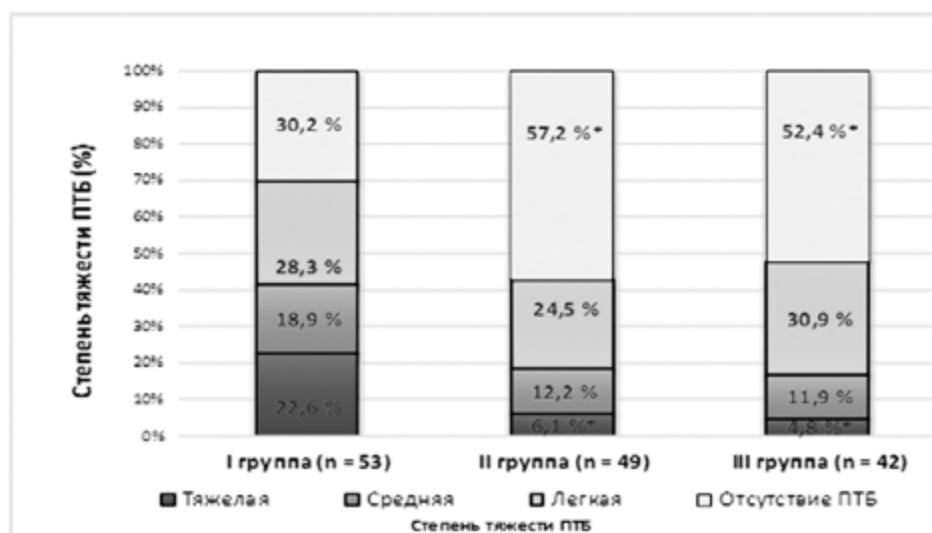


Рис. 1. Оценка тяжести ПТБ через 12 месяцев на фоне АТТ у больных с перенесенным проксимальным тромбозом по шкале Villalta:

* – статистическая значимость различий ($p < 0,05$) по сравнению с I группой

глубоких вен и статистически значимо отличается на 38,2 % и 32,8 %, соответственно ($p < 0,05$) по сравнению варфарином. При этом частота встречаемости больных с окклюзионными формами в проксимальном сегменте на фоне варфарина статистически значимо выше, на 20,7 % и 18,3 % ($p < 0,05$) соответственно, чем во II и III группах.

Хорошая по степени и ранняя по срокам реканализация венозного русла нижних конечностей, связанная с пролонгированным применением ДЭ и СД, ассоциирована с протективным действием в отношении развития ПТБ по сравнению с варфарином на 27,0 % и 22,2 %. При этом частота встречаемости тяжелых про-

явлений ПТБ на фоне терапии варфарином в течение года статистически значимо выше на 16,5 % и 17,8 %, соответственно ($p < 0,05$).

Таким образом, пролонгированное применение современных препаратов – дабигатрана этексилата и сулодексида у больных с перенесенным проксимальным ТГВ в течение года является альтернативой стандартной терапии АВК (варфарином), сопровождается хорошей реканализацией проксимальных отделов при практическом отсутствии окклюзионных форм, ассоциировано с меньшей частотой развития ПТБ, включая тяжелые формы, безопасно в отношении развития СКЗК.

ЛИТЕРАТУРА

- Heit J. A., Spencer A. F., White R. H. The Epidemiology of Venous Thromboembolism // Journal of Thrombosis and Thrombolysis. 2006. Vol. 21. № 1. P. 23–29.
- Kearon C., Akl A. E., Comerota A. J. et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed // Chest journal. 2012. Vol. 141. P. 419–494.
- Мазайшвили К. В., Дрожжин Е. В., Зорькин А. А., Мамедов Р. Э. Посттромботическая болезнь: годы идут, проблема остается // Вестник СурГУ. Медицина. 2017. № 3. С. 13–18.
- Vaitkus P. T., Leizorovicz A., Cohen A. T., Turpie A. G., Olsson C. G., Goldhaber S. Z., PREVENT Medical Thromboprophylaxis Study Group. Mortality rates and risk factors for asymptomatic deep vein thrombosis in medical patients // Thromb Haemost. 2005. Vol. 93. P. 76–79.
- Goldhaber S. Z., Visani L., De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER) // Lancet. 1999. Vol. 353. P. 1386–1389.
- Кириенко А. И., Леонтьев С. Г., Лебедев И. С. Лечение тромбоза в системе нижней полой вены. Как избежать ошибок? // Ангиология и сосудистая хирургия. 2007. Т. 13. № 4. С. 99–102.
- Zhang Z., Tang L., Hu Y. Progress in the research on venous thromboembolism // Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci. 2017. Vol. 37. № 6. P. 811–815.
- Шевченко Ю. Л., Стойко Ю. М. Основы клинической флебологии. 2-е изд. М.: Шико, 2013. 432 с.
- Schulman S., Kakkar A. K., Goldhaber S. Z. et al. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis // Circulation. 2014. Vol. 129. № 7. P. 764–772.
- Петриков А. С., Шойхет Я. Н., Вяткин Д. А., Захарченко К. К., Карбышев И. А. Применение дабигатрана этексилата для лечения тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии // Ангиология и сосудистая хирургия. 2015. Т. 21. № 2. С. 27–37.
- Петриков А. С., Шойхет Я. Н., Дудин Д. В., Карбышев И. А. Применение ингибитора тромбина для лечения тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии у больных с тромбофилией // Ангиология и сосудистая хирургия. 2017. Т. 23. № 2. С. 33–40.

12. Петриков А. С., Белых В. И., Шойхет Я. Н. Особенности реканализации глубоких вен нижних конечностей у больных с тромбозом при пролонгированном лечении сулодексидом // Хирургия. Журн. им. Н. И. Пирогова. 2015. № 6. С. 58–64.
13. Кузнецов М. Р., Сапелкин С. В., Болдин Б. В., Леонтьев С. Г., Несходимов Л. А. Реканализация глубоких вен нижних конечностей как показатель эффективности лечения острого венозного тромбоза // Ангиология и сосудистая хирургия. 2016. Т. 22. № 3. С. 82–88.
14. Кириенко А. И., Панченко Е. П., Андрияшкин В. В. Венозный тромбоз в практике терапевта и хирурга. М. : Планида, 2012. 336 с.
15. Borawski J., Dubowski M., Rydzewska-Rosolowska A., Mysliwiec M. Intravenous and oral sulodexide versus coagulation activation markers in humans // Clin Appl Thromb Hemost. 2009. № 5. P. 596–598.
16. Andreozzi G. M., Bignamini A. A., Davi G., Palareti G., Matuska J., Holy M., Pawlaczyk-Gabriel K., Dzipina A., Sokurenko G. Y., Didenko Y. P., Andrei L. D., Lessiani G., Visona A. Sulodexide for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism: The Sulodexide in Secondary Prevention of Recurrent Deep Vein Thrombosis (SURVET) Study: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial // Circulation. 2015. Nov. 17. 132 (20). P. 1891–1897.
17. Лекарственные препараты в России : справ. Видаль. 17-е изд., испр. и доп. М. : АстраФармСервис, 2011. С. 1091–1093.
18. Основы ультразвукового исследования сосудов / под ред. В. П. Куликова. М. : Видар-М, 2015. С. 294–305.
19. Чуриков Д. А., Кириенко А. И. Ультразвуковая диагностика болезней вен. М. : Литтерра, 2006, 176 с.
20. Андрияшкин А. В., Арутюнов Г. П., Бритов А. Н. и др. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) // Флебология. 2015. Вып. 2. Т. 4. № 2. С. 10–17.
21. Андрияшкин В. В., Богачев В. Ю., Сапелкин С. В., Стойко Ю. М., Чупин А. В. Посттромботическая болезнь в клинической практике. Реалии и перспективы. М. : Ремдер, 2017. С. 17–19.
22. Cirujeda J. L., Granado P. C. A study on the safety, efficacy, and efficiency of sulodexide compared with acenocoumarol in secondary prophylaxis in patients with deep venous thrombosis // Angiology. 2006. Vol. 57. № 1. P. 53–64.
23. Lasiera J., Coronel P., Cuevas B. Is sulodexide an alternative treatment in the prophylaxis of thromboembolic disease // Journal of Thrombosis and Hemostasis. 2003. Vol. 1. P. 14–22.
24. Liu D., Peterson E., Dooner J., Bearlocher M., Zypchen L., Gagnon J., Delorme M., Sing C. K., Wong J., Guzman R., Greenfield G., Moodley O., Yenson P. Diagnosis and Management of Iliofemoral Deep Vein Thrombosis: Clinical Practice Guideline // CMAJ. 2015. (187). P. 1288–1296.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Петриков Алексей Сергеевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской хирургии им. проф. И. И. Неймарка, госпитальной хирургии с курсом хирургии ДПО, Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул; e-mail: petricov_alex@mail.ru.

Шойхет Яков Нахманович – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской хирургии им. проф. И. И. Неймарка, госпитальной хирургии с курсом хирургии ДПО, Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул; e-mail: starok100@mail.ru.

Дудин Денис Валерьевич – аспирант, ассистент кафедры факультетской хирургии им. проф. И. И. Неймарка, госпитальной хирургии с курсом хирургии ДПО, Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул; e-mail: ya.denis-dudin@yandex.ru.

Валова Олеся Владимировна – врач ультразвуковой диагностики, Городская больница № 5, г. Барнаул; e-mail: lesya_valova@mail.ru.

Эйрих Владимир Рудольфович – врач ультразвуковой диагностики, Городская больница № 4, г. Барнаул; e-mail: ya.denis-dudin@yandex.ru.

Зайцев Сергей Владимирович – врач ультразвуковой диагностики, Диагностический центр Алтайского края, г. Барнаул; e-mail: 22joy@mail.ru.

ABOUT THE AUTHORS

Petricov Aleksey Sergeevich – Doctor of Science (Medicine), Professor, Department of Departmental Surgery n. a. Prof. I. I. Neimark, Hospital Surgery with CPE, Altay State Medical University, Barnaul; e-mail: petricov_alex@mail.ru.

Shoikhet Yakov Nakhmanovich – Corresponding Member, Russian Academy of Sciences; Doctor of Science (Medicine), Professor, Head, Department of Departmental Surgery n. a. Prof. I. I. Neimark, Hospital Surgery with CPE, Altay State Medical University, Barnaul; e-mail: starok100@mail.ru.

Dudin Denis Valeryevich – Postgraduate, Assistant Professor, Department of Departmental Surgery n. a. Prof. I. I. Neimark, Hospital Surgery with CPE, Altay State Medical University, Barnaul; e-mail: ya.denis-dudin@yandex.ru.

Valova Olesya Vladimirovna – Ultrasonic Medical Investigation Specialist, City Hospital No. 5, Barnaul; e-mail: lesya_valova@mail.ru.

Eirikh Vladimir Rudolfovich – Ultrasonic Medical Investigation Specialist, City Hospital No. 4, Barnaul; e-mail: ya.denis-dudin@yandex.ru.

Zaitsev Sergey Vladimirovich – Ultrasonic Medical Investigation Specialist, Diagnostik Centre of the Altai Krai, Barnaul; e-mail: 22joy@mail.ru.