

*На правах рукописи*

**АГАПОВ АНДРЕЙ БОРИСОВИЧ**

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТОВ  
АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С  
ТРОМБОЗОМ ГЛУБОКИХ ВЕН НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ**

14.01.26 – сердечно–сосудистая хирургия

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Рязань – 2016

Работа выполнена в государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, доцент **Сучков Игорь Александрович**

**Официальные оппоненты:**

**Кательницкий Иван Иванович** - доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургических болезней №1 ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России.

**Кудыкин Максим Николаевич** - доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела ангиологии, флебологии, сосудистой хирургии и рентгенхирургических методов диагностики и лечения ФГБУ «Приволжский федеральный медицинский исследовательский центр» Минздрава России.

**Ведущая организация:**

ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России.

Защита диссертации состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2016 года в «\_\_» часов на заседании объединенного диссертационного совета Д 999.052.02 при ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (по адресу: 105203, Москва, Нижняя Первомайская, 70).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Института усовершенствования врачей ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (по адресу: 105203, Москва, Нижняя Первомайская, 70) и на сайте [www.pirogov-center.ru](http://www.pirogov-center.ru).

Автореферат разослан \_\_\_\_\_ 2016 года.

Ученый секретарь объединенного диссертационного совета  
доктор медицинских наук, профессор

Матвеев С.А.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность исследования

Тромбоз глубоких вен (ТГВ) нижних конечностей представляет собой одну из важных проблем здоровья и является наиболее распространённым нарушением системы кровообращения [Р.Е. Калинин и др., 2011; А.И. Кириенко и др., 2014; Ю.М. Стойко и др., 2013; В.С. Савельев и др., 2010; С.А. Сушков и др., 2014]. Непосредственная угроза для жизни связана не с тромботическим поражением венозного русла, а с тромбоэмболией лёгочной артерии (ТЭЛА). В общей популяции населения частота ТГВ нижних конечностей составляет 50-160 случаев на 100 тысяч человек с частотой лёгочной тромбоэмболии 35-40 на 100 тысяч населения ежегодно. По данным экспертов Ассоциации флебологов России, в нашей стране ежегодно фиксируется 80 000 случаев первичного ТГВ [В.С. Савельев и др., 2010; Л.А. Бокерия и др., 2015].

Антикоагулянтная терапия (АКТ) является основным методом лечения ТГВ, но и она имеет ряд особенностей и возможных осложнений. Схема приёма гепаринов с последующим переводом пациентов на антагонисты витамина К признана «золотым стандартом» уже более 50 лет. Однако данный вариант антикоагуляции имеет и отрицательные моменты, а именно, тяжёлый подбор дозы препарата, высокие риски лекарственных и пищевых взаимодействий. Продолжительность курса лечения и адекватность контроля дозы непрямыми антикоагулянтами соблюдает всего 23-31% пациентов, что приводит к частому развитию рецидива заболевания и геморрагических осложнений [И.А. Золотухин и др., 2010; С.А. Гуреев и др., 2015; В.Н. Золкин, 2015; Е.В. Иванов, 2015; В.С. Савельев и др., 2001; М.В. Хруслов, 2014].

Прямые пероральные антикоагулянты, которые сравнимы по эффективности и безопасности с варфаринотерапией, позволили упростить

АКТ у пациентов с тромбозом глубоких вен (EINSTEIN 2010г.; RE-COVER 2011г., AMPLIFY 2013г., Hokusai-VTE 2013г.) [S. Schulman et al., 2011; G. Agnelli et al., 2013; R. Bauersachs et al., 2010]. Приём фиксированной дозы антикоагулянта, отсутствие необходимости контроля показателей коагулограммы, низкие риски лекарственных и пищевых взаимодействий, оказывают положительное влияние [В.Я. Хрыщанович и др., 2015; G.Camporese et al., 2015; O.E. Dalh et al., 2008; J.I. Arcelus et al., 2015]. Данные аспекты терапии могут повысить приверженность пациентов к порой длительному курсу лечения, что может привести к снижению частоты рецидивов и геморрагических осложнений.

Исследований по эффективности таблетированных прямых пероральных антикоагулянтов в реальной клинической практике достаточно мало, а среди рандомизированных клинических исследований присутствуют строгие рамки критериев включения и исключения. В литературе практически отсутствуют данные по ультразвуковому характеру лизиса флолирующей части тромба, сроках его фиксации, степени реканализации при использовании различных средств антикоагуляции, что является объективным критерием эффективного лечения. Это создаёт необходимость в рассмотрении этого вопроса в совокупности с частотой ретромбозов и геморрагических осложнений, которые встречаются на амбулаторном этапе ведения пациентов с ТГВ.

Субъективная оценка того, как больной переносит лечение, косвенно может отражать эффективность терапии, осуществлять динамическое наблюдение за пациентом. Исследование качества жизни (КЖ) – это метод, позволяющий изучить эффективность терапии. Обсуждению КЖ посвящён целый ряд научных трудов [Ю.Л. Шевченко и др., 2013; A. Santamaria et al., 2006]. Исследование КЖ во флебологии проводилось на примере оценки лечения варикозного расширения подкожных вен нижних конечностей

[Ю.М. Стойко и др., 2013; А.Н. Куликова и др., 2013; И.А. Кутидзе, 2014], в сравнении хирургических и консервативных методов профилактики и лечения венозных тромбоэмболических осложнений [И.А. Золотухин и др., 2011; С.Г. Леонтьев и др., 2013; А.А. Фокин и др., 2014]. Однако, исследование параметров КЖ у больных тромбозом глубоких вен вместе с объективными показателями эффективности антикоагулянтной терапии не проводилось, что делает данную работу особенно актуальной.

**Цель исследования:** оценить результаты лечения различными вариантами антикоагулянтной терапии у больных с тромбозом глубоких вен нижних конечностей на основании объективных критериев и параметров качества жизни.

#### **Задачи исследования**

1. Оценить динамику изменения размеров флотирующей части тромба, сроков фиксации или лизиса в зависимости от давности заболевания при различных вариантах антикоагулянтной терапии по данным ультразвукового дуплексного сканирования.
2. Проанализировать результаты реканализации проксимальной части тромба в амбулаторном периоде при использовании различных антикоагулянтных препаратов.
3. Провести анализ нежелательных явлений антикоагулянтной терапии и их влияния на качество жизни.
4. Изучить изменения параметров качества жизни пациентов с тромбозом глубоких вен в зависимости сроков заболевания и варианта антикоагулянтной терапии.

#### **Научная новизна**

1. Впервые проведена оценка эффективности различных вариантов антикоагулянтной терапии на основании данных ультразвукового дуплексного сканирования и параметров качества жизни.

2. Проведена оценка уровня качества жизни пациентов в зависимости от проксимальной границы тромба и сроков заболевания.
3. Изучена эффективность различных антикоагулянтных препаратов с учётом динамики фиксации и лизирования проксимальной части тромба по данным ультразвукового дуплексного сканирования на стационарном и амбулаторном этапах лечения.
4. Выполнен сравнительный анализ осложнений прямых и непрямых антикоагулянтов и их влияние на показатели качества жизни.

### **Научно-практическая значимость работы**

Результаты данного исследования позволят провести сравнительную характеристику эффективности прямых и непрямых антикоагулянтов в условиях реальной клинической практики.

Отмечена важность ультразвукового дуплексного сканирования в оценке динамики лизиса и реканализации тромба при различных вариантах АКТ.

Проведен анализ исходных и отдалённых данных об уровне КЖ пациентов принимающих различные схемы АКТ, на основании которого можно повысить эффективность лечения данной категории пациентов.

Изучены возможные варианты осложнений АКТ, включая рецидив ТГВ, кровотечения и их влияние на тактику лечения.

Показана эффективность прямого перорального антикоагулянта с позиции реканализации тромба, частоты нежелательных явлений и влияния их на КЖ пациентов.

### **Основные положения диссертации, выносимые на защиту**

1. Детализация длины флотирующей части тромба, по данным ультразвукового дуплексного сканирования вен нижних конечностей, является достоверным показателем эффективности проводимой антикоагулянтной терапии.
2. Сроки пребывания больных в стационаре, принимавших ривароксабан

меньше в сравнении варфаринотерапией, что обусловлено приёмом препарата в фиксированной дозе.

3. Ривароксабан является надёжным и безопасным пероральным антикоагулянтом у пациентов с венозным тромбозом в острой стадии заболевания, использование которого приводит к восстановлению уровня качества жизни.
4. Доля времени нахождения МНО в терапевтическом диапазоне у пациентов, принимавших варфарин, составила 54%, что указывает на высокие риски возникновения нежелательных явлений антикоагулянтной терапии.

### **Внедрение результатов исследования в практику и учебный процесс**

Результаты исследования внедрены в лечебную работу отделения сосудистой хирургии ГБУ Рязанской области «Областной клинический кардиологический диспансер», клиническую практику отделения сосудистой хирургии МУЗ «Коломенская ЦРБ», лечебную работу первого хирургического отделения ГБУ Рязанской области «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи», отделения гнойной хирургии ГБУ Рязанской области «Областная клиническая больница», а также в учебный процесс кафедры сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной, оперативной хирургии и топографической анатомии ГБОУ ВПО РязГМУ Минздрава России.

### **Апробация работы**

Основные результаты диссертации доложены на XX Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов ФГБНУ «НЦССХ им. А.Н. Бакулева» (Москва, 2014), 64-ом Международном конгрессе Европейского общества сердечно-сосудистой и эндоваскулярной хирургии, «ESCVS 2015» (Стамбул, 2015), Международном конгрессе «Славянский венозный форум» (Витебск,

2015), XXX Международной конференции «Новые направления в лечении сосудистых больных» (Сочи, 2015), Европейском венозном форуме (Санкт-Петербург, 2015), Всероссийской научной конференции студентов и молодых специалистов «Актуальные вопросы современной медицины: взгляд молодого специалиста» (Рязань, 2015).

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 23 печатные работы, в том числе 4 статьи в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 177 листах машинописного текста и включает: введение, обзор литературы, результаты собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации и список литературы, включающий 276 источников (150 отечественных и 126 зарубежных авторов). Работа иллюстрирована 55 рисунками, 28 таблицами и 6 клиническими примерами.

## **СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ**

### **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Работа выполнена на кафедре сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной, оперативной хирургии и топографической анатомии РязГМУ имени академика И.П. Павлова и включила 170 пациентов с ТГВ. Всем больным выполнялось только консервативное лечение. Мужчин было 103 (60,58%), женщин 67 (39,42%). Возраст больных от 19 до 81 года, средний возраст составил  $57,83 \pm 13,3$  года.

В зависимости от варианта АКТ больные были разделены на 3 группы: 1 группа пациентов принимали ривароксабан в дозе 15 мг 2 раза в день в течении 3 недель, затем по 20 мг 1 раз в день (48 человек); 2 группа – принимала НМГ (эноксапарин натрия в дозировке 1 мг/кг) 2 раза в сутки



подкожно 8-10 дней с подбором дозы варфарина, начиная с 24-48 часов от момента госпитализации (73 человека); 3 группа – принимала НМГ 8-10 дней с последующим приёмом ривароксабана в дозе 15 мг 2 раза в день до 3 недель с момента госпитализации, затем по 20 мг 1 раз в день (49 человек).

Исследование носило не интервенционный характер, выбор варианта АКТ определялся лечащим врачом с учётом возможностей и желания пациента. Группы были сопоставимы по возрасту, полу, давности ТГВ, сопутствующим заболеваниям.

Критерием включения в исследование был клинически и инструментально верифицированный ТГВ. Критериями исключения: клинические подозрения на ТЭЛА; хирургическая профилактика ТЭЛА при поступлении; тромболитическая терапия по поводу ТЭЛА; любые противопоказания к АКТ из-за высокого риска геморрагических осложнений.

Основным инструментальным методом диагностики и оценки эффективности АКТ в работе было ультразвуковое дуплексное сканирование (УЗДС) вен нижних конечностей. Пациентам выполнялось УЗДС при поступлении, на 4-5 день, 8-10 день, 12-14 день и через 1, 3 и 6 месяцев. В зависимости от ультразвуковой динамики тромба рассматривались следующие параметры:

1. локализация проксимальной границы тромба;
2. характер проксимальной части тромба: флотирующий, окклюзионный и пристеночный;
3. длина и диаметр флотирующей части тромба;
4. сроки фиксации или лизиса флотирующих тромбов (в зависимости от данного критерия оценивалось количество койко-дней в стационаре);
5. на амбулаторном этапе лечения определялась степень реканализации тромба.

При поступлении у всех пациентов проводилось исследование биохимических показателей крови и коагулограммы. Для пациентов, принимавших варфарин, также определялось время нахождения МНО в терапевтическом диапазоне в течении 6 месяцев по методу (индексу) Rosendaal F.R. с помощью формулы:

$$\text{Индекс Rosendaal F. R. (\%)} = \frac{\text{Количество дней с МНО от 2 до 3}}{\text{Длительность наблюдения (180 дней)}} \times 100\%$$

Нежелательные явления АКТ регистрировались по частоте рецидива заболевания и геморрагических осложнений. Геморрагические осложнения разделены на 3 группы: большие, значимые и малые.

Срок наблюдения за пациентами составил минимум 6 месяцев, а длительность лечения определялась степенью восстановления венозного русла, наличием факторов риска и соотношением пользы и риска от продлённой АКТ.

Для оценки КЖ в исследуемых группах использован опросник CIVIQ. Пациенты самостоятельно или с помощью родственника заполняли опросник при поступлении, на 8-10 день, через 1, 3 и 6 месяцев. Согласно опроснику CIVIQ, чем больше количество баллов набирает пациент, тем ниже КЖ у данного больного. Основные параметры в нашем исследовании представлены следующим образом: болевой фактор - 1 вопрос (от 1 балла до 5 баллов); ограничение в работе и/или в повседневной жизни - 1 вопрос (от 1 балла до 5 баллов); качество сна - 1 вопрос (от 1 балла до 5 баллов); физическое функционирование – 9 вопросов (от 9 баллов до 45 баллов); душевное равновесие - 8 вопросов (от 8 баллов до 40 баллов). Суммарный балл оценивается по шкале от 20 баллов (максимальное здоровье) до 100 баллов (максимально сниженное КЖ). Подсчёт баллов в исследуемых группах проводился как по суммарному показателю, так и отдельно по каждому из параметров.

Статистическая обработка данных количественных величин ультразвукового и лабораторных исследований, параметров КЖ вносили в базу данных на персональном компьютере с помощью пакета программ Microsoft Office Excel. Статистическая обработка данных проводилась посредством вычисления средней арифметической и её ошибки ( $M \pm m$ ) в программном пакете «Statistica for Windows» 8.0 и Microsoft Office Excel. Проверка равенства между средними значениями проведена с помощью коэффициента Стьюдента. За уровень достоверности была принята вероятность различия 95% ( $P_t < 0,05$ ).

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

### **Результаты эффективности различных вариантов АКТ на стационарном этапе лечения**

В 1 группе флотирующие тромбы отмечены у 25 пациентов, во 2 группе - у 33 пациентов и в 3 группе - у 29 пациентов (таблица 1). Окклюзионная форма в 1 группе - у 21 пациента, во 2 группе - у 28 пациентов и в 3 группе - у 14 пациентов. Пристеночные и окклюзионные формы проксимальной части тромба в нашем исследовании представлены как стабильные тромбы, которые не имеют свободной флотирующей части.

Таблица 1

Характер проксимальной границы тромба в исследуемых группах

Характер проксимальной части тромба	Варианты антикоагулянтной терапии		
	1 группа Ривароксабан (n=48)	2 группа НМГ+Варфарин (n=73)	3 группа НМГ+Ривароксабан (n=49)
Флотирующий	25 (52,1%)	33 (45,2%)	29 (59,2%)
Пристеночный	2 (4,2%)	12 (16,4%)	6 (12,4%)
Окклюзионный	21 (43,8%)	28 (38,4%)	14 (28,6%)

По результатам исследования уменьшение длины и диаметра флотирующих тромбов у пациентов, принимавших ривароксабан (1 группа)

происходило на 4-5 день в 84% случаев (длина уменьшилась с  $24,2 \pm 9,2$  мм до  $19,4 \pm 14,3$  мм;  $p=0,02$ , диаметр уменьшился с  $7,6 \pm 2,5$  мм до  $5,6 \pm 3,0$  мм;  $p=0,01$ ) (таблица 2). У данных больных на 8-10 сутки флотации тромба не обнаружено. В 16% случаев на 4–5 сутки наблюдалось увеличение длины тромба до  $29,0 \pm 10,2$  мм ( $p=0,01$ ) и диаметра тромба до  $8,4 \pm 1,3$  мм ( $p=0,008$ ), в связи с чем им был назначен НМГ, и фиксация флотирующих тромбов у данных пациентов произошла только на 12–14 сутки. При выяснении причины отрицательной ультразвуковой динамики у 16% пациентов 1 группы выявлено, что давность ТГВ составила более 10 дней.

Таблица 2

Динамика длины и диаметра флотирующих тромбов у пациентов  
1 группы в стационаре

Размеры (n=25)	Сроки наблюдения в стационаре				
	Исходно (M±m)	4-5 день (M±m)	8-10 день (M±m)	12-14 день (M±m)	>14 дней (M±m)
Длина (мм)	<b>24,2±9,2</b>	21 (84%) случаев <b>19,4±14,3*</b>	<b>0±0*</b>	<b>0±0*</b>	<b>0±0*</b>
		4 (16%) случаев <b>29,0±10,2*</b>	4 (16%) случаев <b>25,3±14,2**</b>		
Диаметр (мм)	<b>7,6±2,5</b>	21 (84%) случаев <b>5,6±3,0*</b>	<b>0±0*</b>	<b>0±0*</b>	<b>0±0*</b>
		4 (16%) случаев <b>8,4±1,3*</b>	4 (16%) случаев <b>4,7±2,3*</b>		

Примечание:

\*- значимые отличия от исходных показателей размера флотирующих тромбов ( $p<0,05$ );

\*\* - различия недостоверны в сравнении с исходными показателями размера флотирующих тромбов ( $p>0,05$ ).

У 87,8% пациентов, получавших НМГ с подбором дозы варфарина (2 группа), статистически значимые отличия в уменьшении длины флотирующих тромбов наблюдались только на 8–10 сутки (с  $32,9 \pm 9,2$  до  $24,4 \pm 6,2$ ;  $p=0,01$ ), а диаметра - на 4-5 сутки (с  $8,3 \pm 2,3$  мм до  $5,6 \pm 2,1$  мм;

$p=0,001$ ) (таблица 3). Однако, более 14 дней в 12,2% случаев длина флотирующей части оставалась  $31,2\pm 6,4$  мм ( $p>0,05$ ). Этим пациентам был имплантирован кава-фильтр в целях профилактики ТЭЛА. Фиксация тромба у них произошла только на 25-26 день. При выяснении причины отрицательной динамики отмечено, что целевое значение МНО (2,0-3,0) достигалось только на 8-10 сутки у 71,2% пациентов, а его низкое значение (гиперкоагуляции) имеет место у 12,3% пациентов. У остальных 29 (87,8%) пациентов на 12-14 сутки наблюдения флотации тромба не отмечено.

Таблица 3

Динамика длины и диаметра флотирующих тромбов у пациентов  
2 группы в стационаре

Размеры (n=33)	Сроки наблюдения в стационаре				
	Исходно (M±m)	4-5 день (M±m)	8-10 день (M±m)	12-14 день (M±m)	>14 дней (M±m)
Длина (мм)	<b>32,9±9,2</b>	<b>32,2±7,2**</b>	29 (87,8%) случаев <b>24,4±6,2*</b>	<b>0±0*</b>	<b>0±0*</b>
			5 (12,2%) случаев <b>30,0±5,2**</b>	<b>30,0±5,2**</b>	<b>31,2±6,4**</b>
Диаметр (мм)	<b>8,3±2,3</b>	<b>6,2±2,3*</b>	(87,8%) случаев <b>5,6±2,1* 29</b>	<b>0±0*</b>	<b>0±0*</b>
			5 (12,2%) случаев <b>3,9±0,6*</b>	<b>3,9±0,6**</b>	<b>3,4±0,4**</b>

Примечание:

\*- значимые отличия от исходных показателей размера флотирующих тромбов ( $p<0,05$ );

\*\* - различия недостоверны в сравнении с исходными показателями размера флотирующих тромбов ( $p > 0,05$ ).

В 3 группе пациентов достоверное уменьшение длины и диаметра флотирующей части отмечено на 4-5 день (длина тромба уменьшилась до

28,1±7,3 мм (p=0,03), диаметр до 3,5±1,9 мм (p=0,04) (таблица 4). На 12 день все тромбы были без признаков флотации.

Таблица 4

Динамика длины и диаметра флотирующих тромбов у пациентов  
3 группы в стационаре

Размеры (n=29)	Сроки наблюдения в стационаре				
	Исходно (M±m)	4-5 день (M±m)	8-10 день (M±m)	12-14 день (M±m)	>14 дней (M±m)
Длина (мм)	<b>32,8±6,1</b>	<b>28,1±7,3*</b>	<b>18,9±11,4*</b>	<b>0±0*</b>	<b>0±0*</b>
Диаметр (мм)	<b>6,6±3,2</b>	<b>3,5±1,9*</b>	<b>3,04±0,7**</b>	<b>0±0*</b>	<b>0±0*</b>

Примечание:

\*- значимые отличия от исходных показателей размера флотирующих тромбов (p<0,05);

\*\* - различия недостоверны в сравнении с исходными показателями размера флотирующих тромбов (p>0,05).

Стабилизация флотирующих тромбов определяет время нахождения больных в стационаре. Отмечено меньшее количество дней госпитализации у пациентов 1 и 3 групп (8,6±2,6 дней и 9,7±3,3 дней; p>0,05) в сравнении со 2 группой (12,8±4,1 дней; p<0,05).

При сравнении стандартных лабораторных показателей (АЧТВ, МНО, тромбиновое время) установлено, что они не имеют высокой значимости для оценки антикоагуляции у пациентов принимавших НМГ и ривароксабан, и только уровень МНО является специфическим для пациентов, принимающих варфарин. Поэтому, для оценки эффективности ривароксабана и НМГ в клинической практике необходимо руководствоваться преимущественно данными УЗДС в плане отсутствия нарастания тромба, стабилизации его флотирующей части и наступления сроков реканализации.

## Результаты эффективности различных вариантов АКТ на амбулаторном этапе лечения

Хорошая и полная степени реканализации через 6 месяцев лечения встречались в 1 группе с частотой 87,5% случаев, в 3 группе в 87,7% случаев и во 2 группе в 54,8% случаев (рисунок 1).

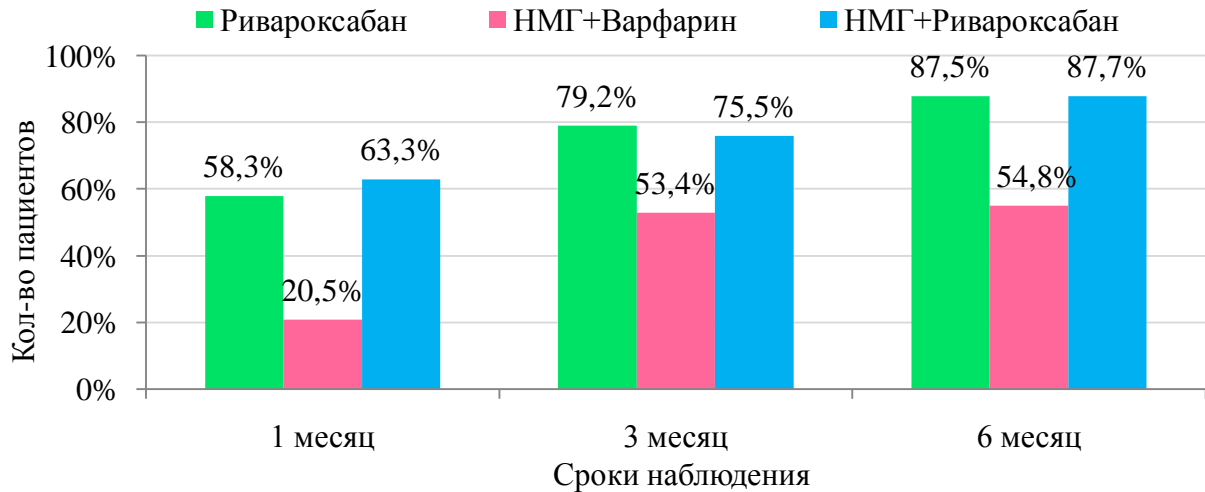


Рис. 1. Абсолютные и относительные значения полной и хорошей реканализации проксимальной части тромба у пациентов в амбулаторном периоде лечения.

Индекс Rosendaal за 6 месяцев у пациентов 2 группы составил 54%, что указывает на недостаточную безопасность и эффективность варфаринотерапии.

При оценке лабораторных показателей коагулограммы и биохимии крови в амбулаторном периоде достоверных отличий от исходных результатов не получено.

За 6 месяцев при приёме ривароксабана (1 группа) наблюдался 2,1% случаев ретромбозов, на фоне варфаринотерапии (2 группа) - 4,1% случаев. У пациентов, принимавших НМГ с последующим переводом на ривароксабан (3 группа), рецидивов заболевания не наблюдалось.

При приёме ривароксабана наблюдается низкая частота значимых и отсутствие больших кровотечений в сравнении с варфарином (1 группа -

6,3% случаев, 2 группа - 8,2% случаев, 3 группа - 2,04% случаев значимых кровотечений, частота больших кровотечений во 2 группе - 2,7% случаев) (таблица 5).

Таблица 5

## Геморрагические осложнения при различных вариантах АКТ

Виды геморрагических осложнений	Варианты антикоагулянтной терапии								
	Ривароксабан (n=48)			НМГ + Варфарин (n=73)			НМГ + Ривароксабан (n=49)		
	Малые	Значимые	Большие	Малые	Значимые	Большие	Малые	Значимые	Большие
Носовые кровотечения	4(8,3%)			6(8,2%)			4(8,2%)		
Зубные кровотечения	4(8,3%)			4(5,5%)			5 (10,2%)		
Подкожные гематомы	1(2,1%)			2(2,7%)	2(2,7%)		3(6,1%)		
Макрогематурия	1(2,1%)			1(1,4%)	1(1,4%)	1(1,4%)	1 (2,04%)		
Геморроидальные кровотечения	1(2,1%)	2(4,2%)			1(1,4%)		1 (2,04%)	1 (2,04%)	
Желудочно-кишечное кровотечение						1(1,4%)			
Из трофической язвы		1(2,1%)			2(2,7%)				
<b>Всего</b>	<b>11(22,9%)</b>	<b>3(6,3%)</b>	<b>0(0%)</b>	<b>13 (17,8%)</b>	<b>6(8,2%)</b>	<b>2(2,7%)</b>	<b>14(28,6%)</b>	<b>1(2,04%)</b>	<b>0(0%)</b>

По срокам возникновения кровотечений в 1 группе наибольшее количество осложнений пришлось на 1 месяц (16,7% случаев), что видимо обусловлено приёмом высокой терапевтической дозы препарата (15 мг 2 раза в день в течении 21 дня) (рисунок 2).

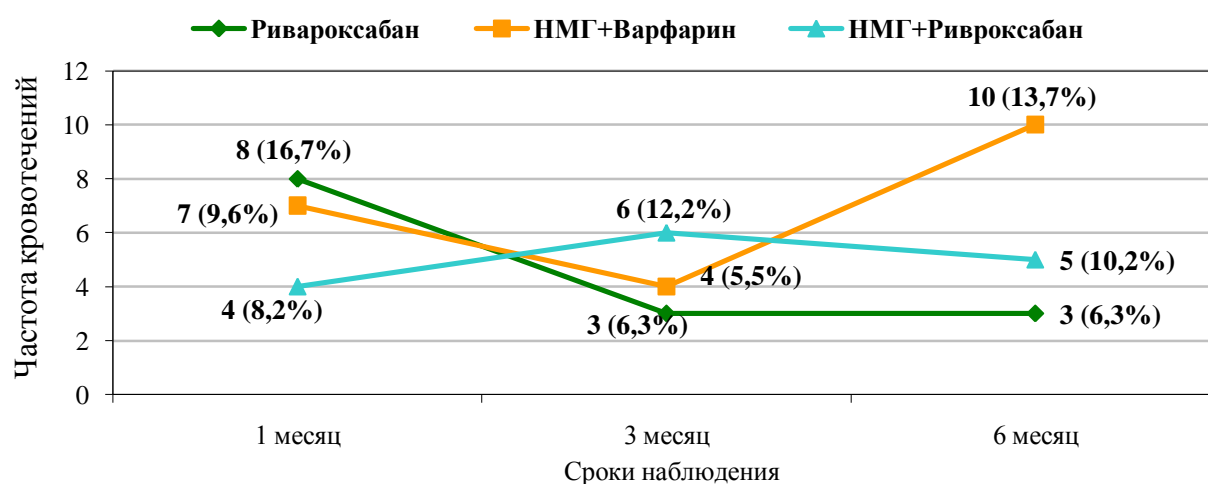


Рис. 2. Зависимость частоты кровотечений от сроков наблюдения (абсолютные и относительные величины)



Во 2 группе чаще наблюдались кровотечения на 1 и 6 месяцах (9,6% случаев и 13,7% случаев соответственно), что связано с трудностью подбора дозы варфарина. В 3 группе во всех контрольных точках имеет место одинаковая частота кровотечений (1 месяц - 8,2% случаев, 3 месяц - 12,2% случаев и месяц - 10,2% случаев).

## КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТАХ АКТ

### Зависимость КЖ от протяженности, давности ТГВ и варианта АКТ

Анализ суммарного уровня КЖ при различных вариантах АКТ представлен в таблице 6.

Таблица 6

Суммарный уровень КЖ в исследуемых группах

Группы пациентов	1 день (M±m)	10 день (M±m)	1 месяц (M±m)	3 месяц (M±m)	6 месяц (M±m)
1 группа (Ривароксабан)	66,4±19,6	44,7±20,5 <sup>*, Δ</sup>	41,6±21,3 <sup>*</sup>	41,1±17,01 <sup>*</sup>	38,2±14,1 <sup>*,**, Δ</sup>
2 группа (НМГ+варфарин)	66,5±15,4	51,9±15,7 <sup>*</sup>	46,9±17,9 <sup>*</sup>	49,7±18,03 <sup>*</sup>	50,6±20,9 <sup>*,**</sup>
3 группа (НМГ+ривароксабан)	63,7±20,9	56,8±19,7 <sup>*, Δ</sup>	56,04±14,5 <sup>*</sup>	48,4±15,9 <sup>*</sup>	48,3±17,4 <sup>*, Δ</sup>

Примечание:

\*- статистически значимые отличия внутри группы ( $p < 0,05$ )

\*\* - статистически значимые отличия между 1 и 2 группами ( $p < 0,05$ )

Δ - статистически значимые отличия между 1 и 3 группами ( $p < 0,05$ )

Исходный уровень КЖ снижен во всех группах. На 10 сутки происходит уменьшение суммарного значения баллов и лучшие показатели наблюдаются у пациентов, принимавших ривароксабан (1 группа) - 44,7±20,5 баллов ( $p_{1-3} = 0,04$ ). Пациенты 2 и 3 групп имеют одинаковое количество баллов на 10 сутки (51,9±15,7 балла и 56,8±19,7;  $p > 0,05$ ). Восстановление уровня КЖ в группах на 10 сутки обусловлено уменьшением отёка, купированием болевого синдрома и началом реканализации тромба.

В амбулаторном этапе АКТ в каждой группе имела место своя динамика восстановления уровня КЖ. У пациентов, принимавших ривароксабан (1 группа), наблюдается улучшение КЖ к 6 месяцу и достигает показателей здорового человека (с  $66,4 \pm 19,6$  баллов до  $38,2 \pm 14,1$  балла;  $p=0,008$ ). При приёме варфарина отмечено уменьшение баллов к 1 месяцу до  $46,9 \pm 17,9$  баллов ( $p=0,00004$ ). Однако на 6 месяц наблюдается увеличение баллов до  $50,6 \pm 20,9$  ( $p=0,0005$ ). У пациентов, принимавших НМГ в стационаре с последующим переводом на ривароксабан (3 группа), уровень КЖ улучшался на протяжении 6 месяцев, но динамика несколько хуже, чем у пациентов 1 группы ( $p_{1 \text{ и } 3}=0,04$ ).

Проведена оценка динамики параметров опросника CIVIQ в каждой группе (таблица 7). При анализе болевого фактора следует отметить, что статистических различий между группами не наблюдалось ( $p>0,05$ ). К 10 дню в стационаре баллы одинаковы между 1 и 2 группами ( $2,03 \pm 0,9$  баллов и  $2,1 \pm 0,9$  баллов соответственно). На 6 месяц имеет место уменьшение количества баллов у всех пациентов ( $p<0,05$ ), но наименьшее значение у пациентов, принимавших ривароксабан (1 группа) –  $1,8 \pm 0,8$  ( $p>0,05$ ).

По показателю ограничения в работе уровень КЖ восстанавливается у всех пациентов ( $p<0,05$ ), но статистических различий между группами также не обнаружено ( $p>0,05$ ). Этот показатель на 6 месяце лечения имеет динамику к ухудшению у пациентов принимавших варфарин –  $2,7 \pm 1,1$  балла ( $p>0,05$ ).

В динамике показателя сна у пациентов, принимающих варфарин, к 1 месяцу наблюдается уменьшение баллов с  $2,7 \pm 1,2$  до  $1,5 \pm 0,8$  ( $p_{2-3}=0,002$ ), но к 6 месяцу происходит увеличение до  $2,1 \pm 0,5$  балла. При приёме ривароксабана (1 и 3 группы) на 10 день и 1 месяц достоверных отличий от исходных данных нет ( $p>0,05$ ), но к 6 месяцу отмечены самые низкие баллы ( $1,4 \pm 0,5$  и  $1,7 \pm 0,6$  балла соответственно;  $p<0,05$ ).

Динамика параметров КЖ опросника CIVIQ при различных схемах АКТ

Вариант АКТ	Параметры	Исходно	10 день	1 месяц	3 месяц	6 месяц
Ривароксабан	Боль	2,8 ±1,1	2,03 ±0,9*	2,04 ±0,8*	2,14 ±0,9*	1,83 ±0,8*
	Ограничение в работе	2,9 ±1,1	2,3 ±1,1*	2,3 ±0,9*	2,2 ±0,9*	2,1 ±0,8*
	Сон	2,8 ±1,2	2 ±1,3**	1,9 ±1,2**	1,8 ±0,5*	1,4 ±0,5*
	Физические нагрузки	33,2 ±9,7	22,7 ±10,6**	19,8 ±7,6* <sup>Δ</sup>	20,1 ±9,0*	18,5 ±7,6* <sup>Δ</sup>
	Психическое состояние	24,7 ±8,0	15,7 ±8,0* <sup>Δ</sup>	15,6 ±7,8** <sup>Δ</sup>	14,9 ±6,6* <sup>Δ</sup>	14,4 ±5,8* <sup>Δ</sup>
НМГ+Варфарин	Боль	3,1 ±0,9	2,1 ±0,9*	1,9 ±1,1*	2,3 ±0,9*	2,2 ±0,9*
	Ограничение в работе	3,5 ±1,1	2,6 ±0,8*	2,5 ±0,9*	2,4 ±0,9*	2,7 ±1,1*
	Сон	2,7 ±1,2	1,9 ±1,0*	1,5 ±0,8* <sup>Δ</sup>	1,7 ±0,9*	2,1 ±0,5*
	Физические нагрузки	32,4 ±7,0	25,8 ±8,3*	22,6 ±9,4* <sup>Δ</sup>	24,2 ±9,0*	23,8 ±11,1* <sup>Δ</sup>
	Психическое состояние	24,8 ±7,2	19,5 ±6,4*	18,4 ±7,7*	19,1 ±8,0*	19,8 ±8,7* <sup>Δ</sup>
НМГ+Ривароксабан	Боль	3,2 ±1,2*	2,5 ±0,8*	2,4 ±0,6*	2,1 ±0,8*	2,3 ±0,4*
	Ограничение в работе	3,4 ±1,2	2,9 ±0,9*	2,6 ±0,7*	2,4 ±0,9*	2,5 ±0,7*
	Сон	2,9 ±1,1	2,4 ±0,9**	2,3 ±0,8** <sup>Δ</sup>	1,8 ±0,5*	1,7 ±0,6*
	Физические нагрузки	31,3 ±11,3	27,6 ±9,2*	27,4 ±6,7** <sup>Δ</sup>	23,8 ±7,7*	22,1 ±9,0*
	Психическое состояние	22,9 ±8,5	21,4 ±9,0* <sup>Δ</sup>	21,3 ±7,5** <sup>Δ</sup>	18,5 ±7,1* <sup>Δ</sup>	19,7 ±7,8* <sup>Δ</sup>

Примечание:

\* - показатели статистически значимо отличающиеся от показателей до лечения ( $p < 0,05$ ),

\*\* - различия недостоверны в сравнении с исходными показателями ( $p > 0,05$ ),

Δ – статистически значимые различия между группами на данном сроке наблюдения ( $p < 0,05$ ).

По показателю выполнения физических нагрузок через 1 месяц лучшие показатели в 1 группе –  $19,8 \pm 7,6$  балла ( $p_{1 \text{ и } 3} = 0,02$ ) и 2 группе –  $22,6 \pm 9,4$  балла ( $p_{2 \text{ и } 3} = 0,03$ ). К 6 месяцу во всех группах наблюдается уменьшение баллов, однако более низкие баллы по сравнению с другими группами у пациентов, принимавших ривароксабан (1 группа) ( $18,5 \pm 7,6$  баллов;  $p_{1 \text{ и } 2} = 0,04$ ). Различий между 2 и 3 группами на данном сроке не наблюдается. В динамике психического состояния уже на 10 день лучшие значения в 1 группе –  $15,7 \pm 8,0$  баллов ( $p_{1 \text{ и } 3} = 0,02$ ). Во 2 и 3 группах

отрицательной динамики не наблюдалось, но результаты хуже, чем в 1 группе (2 группа -  $19,5 \pm 6,4$  балла ( $p_{1 и 2} = 0,01$ ) и 3 группа -  $21,4 \pm 9,0$  балла ( $p_{1 и 3} = 0,009$ ) соответственно). На 3 и 6 месяцах у всех больных КЖ по данному показателю восстанавливается и лучшие результаты у пациентов 1 группы. Это обусловлено приверженностью больных к лечению вследствие приёма ривароксабана в фиксированной удобной дозировке, что отражается на параметрах психологического и социального благополучия.

### ВЫВОДЫ

1. По динамике фиксации и лизиса флотирующего тромба монотерапия ривароксабаном не уступает низкомолекулярному гепарину в остром периоде заболевания (до 10 дней) и приводит к достоверному уменьшению размеров тромба уже на 4–5 сутки ( $p = 0,02$ ), что позволяет уменьшить сроки госпитализации. При использовании низкомолекулярного гепарина и варфарина достоверное уменьшение размеров флотирующих тромбов происходит только на 8–10 день ( $p = 0,01$ ).

2. Сравнительный анализ различных схем антикоагулянтной терапии в амбулаторном периоде показал эффективность применения низкомолекулярного гепарина и ривароксабана в сравнении с варфаринотерапией, что проявляется в высоких показателях реканализации тромба (хорошая и полная реканализация 87,7%) при низкой частоте нежелательных явлений (значимые кровотечения 2,04% случаев).

3. При использовании ривароксабана отмечена меньшая частота значимых (6,3%) и отсутствие больших геморрагических осложнений, в сравнении с варфарином (значимые кровотечения – 8,2%, большие кровотечения – 2,7%).

4. Уровень качества жизни снижен у всех пациентов с тромбозом глубоких вен, но лучшие значения наблюдаются у больных с давностью заболевания более 15 дней и составляет –  $56,9 \pm 24,4$  баллов ( $p < 0,05$ ).

Восстановление показателей качества жизни наблюдалось при любых вариантах антикоагулянтной терапии, однако лучшие результаты отмечены при использовании ривароксабана ( $38,2 \pm 14,1$  баллов;  $p < 0,05$ ) и схемы низкомолекулярный гепарин и ривароксабан ( $48,3 \pm 17,4$  баллов;  $p < 0,05$ ) за счёт улучшения физического и психологического компонентов здоровья.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Для повышения эффективности лечения и качества жизни пациентов с тромбозом глубоких вен при выборе варианта антикоагулянтной терапии необходимо учитывать возможности лечебно-профилактического учреждения и комплайентность пациента по контролю над терапией.

2. При высокой комплайентности пациента и наличии возможности контролировать уровень МНО приём низкомолекулярного гепарина с подбором дозы варфарина является надёжной и эффективной схемой лечения.

3. При отсутствии возможности контроля уровня коагуляции целесообразно назначение ривароксабана на амбулаторном этапе.

4. При монотерапии ривароксабаном или его комбинация с низкомолекулярным гепарином можно сократить сроки пребывания пациента в стационаре.

### **Список работ, опубликованных по теме диссертации:**

#### **А. В изданиях, рекомендованных ВАК:**

1. Агапов А.Б., Калинин Р.Е., Сучков И.А., Пшенников А.С. Оценка эффективности и безопасности различных вариантов антикоагулянтной терапии при венозных тромбозах // Новости хирургии. – 2015. - Т 23, №4. - с.416-423.

2. Агапов А.Б. Оценка качества жизни с помощью опросников у пациентов с заболеванием вен нижних конечностей // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2015. - №3. - с.126-133.

3. Агапов А.Б., Калинин Р.Е., Сучков И.А., Пшенников А.С. Ультразвуковая динамика лизиса головки тромба как объективный критерий

эффективности антикоагулянтной терапии при венозных тромбозах // Хирургия. – 2016. - №2. – с.61 – 65.

4. Агапов А.Б., Калинин Р.Е., Сучков И.А., Пшенников А.С. Уровень качества жизни пациентов с венозным тромбозом при различных вариантах антикоагулянтной терапии // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2016. - Т23, №2. – с.91-97.

**Б. в других изданиях:**

5. Агапов А.Б., Калинин Р.Е., Сучков И.А., Пшенников А.С., Царегородцев А.А. Качество жизни больных с тромбозом глубоких вен в зависимости от уровня локализации тромба и давности заболевания // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН Материалы 20 Всероссийского съезда сердечно-сосудистых хирургов. – Москва. - 2014. - Т15, №6. – с.173.

6. Агапов А.Б., Калинин Р.Е., Сучков И.А., Пшенников А.С., Царегородцев А.А. Ультразвуковое дуплексное сканирование в оценке степени реканализации у больных с тромбозами глубоких вен нижних конечностей // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН Материалы 20 Всероссийского съезда сердечно-сосудистых хирургов. – Москва. - 2014. - Т15, №6. – с.165.

7. Агапов А.Б., Калинин Р.Е., Сучков И.А., Пшенников А.С. Оценка качества жизни при различных вариантах антикоагулянтной терапии у больных тромбозом глубоких вен нижних конечностей // Научно-практическая конференция «Амбулаторная флебология: Надежды и реалии». Тезисы докладов. – Москва. - 2015. - Изд-во «Лика». – с.66-67.

8. Агапов А.Б., Калинин Р.Е., Сучков И.А., Пшенников А.С. Ультразвуковая оценка сроков фиксации и реканализации флотирующих тромбов при различных вариантах антикоагулянтной терапии // Научно-практическая конференция «Амбулаторная флебология: Надежды и реалии». Тезисы докладов. – Москва. - 2015. - Изд-во «Лика». - с.111-112.

9. Агапов А.Б., Калинин Р.Е., Сучков И.А., Пшенников А.С., Царегородцев А.А., Камаев А.А., Киселева Е.В. Ранние осложнения антикоагулянтной терапии в лечении больных тромбозом глубоких вен нижних конечностей и их влияние на уровень качества жизни // Материалы IV Международного медицинского форума «Ангиология: инновационные технологии в диагностике и лечении сосудов. Интервенционная кардиология». – Челябинск. - 2015. - Изд. «ТИТУЛ». - с.75.

10. Andrei Agapov, Igor Suchkov, Roman Kalinin, Alexandr Pshennikov, Alexandr Tsaregorodtsev, Galina Puchkova, Nina Mzhavanadze Duplex ultrasonography in evaluation of recanalization after acute deep venous thrombosis // The Cardiovascular surgery «Abstract Book The 64th International Congress of the European Society for Cardiovascular and Endovascular Surgery ESCVS, March 26-29, 2015, Istanbul, Turkey», Vol.56, suppl. 1, №2. P.279.
11. Andrei Agapov, Roman Kalinin, Igor Suchkov, Alexandr Pshennikov, Alexandr Tsaregorodtsev, Nina Mzhavanadze Quality of life in patients with deep venous thrombosis according to thrombus localization and duration of disease // The Cardiovascular surgery «Abstract Book The 64th International Congress of the European Society for Cardiovascular and Endovascular Surgery ESCVS, March 26-29, 2015, Istanbul, Turkey», Vol.56, suppl. 1, №2. P.277.
12. Агапов А.Б., Калинин Р.Е., Сучков И.А., Пшенников А.С., Киселева Е.В. Эффективность различных вариантов антикоагулянтной терапии в лечении венозных тромбозов // Материалы Международного Конгресса «Славянский венозный форум» - Витебск. - 2015. - с.106.
13. Агапов А.Б., Калинин Р.Е., Сучков И.А., Пшенников А.С. Динамика показателей качества жизни при лечении тромбоза глубоких вен нижних конечностей // Материалы Международного Конгресса «Славянский венозный форум» - Витебск. - 2015. - с.108.
14. Агапов А.Б., Калинин Р.Е., Сучков И.А., Пшенников А.С., Пучкова Г.А, Царегородцев А.А. Варианты антикоагулянтной терапии при тромбозах глубоких вен нижних конечностей // «Ангиология и сосудистая хирургия. Материалы XXX международной конференции российского общества ангиологов и сосудистых хирургов. – Сочи. – 2015. – с.266-268.
15. Agapov A.B., Kalinin R.E., Suchkov I.A., Pshennikov A.S., Tsaregorodtsev A.A., Puchkova G.A., Mzhavanadze N.D. Efficacy of anticoagulation in patients with deep venous thrombosis // Scientific Programme and Book of abstracts. 16<sup>th</sup> Meeting of the European Venous Forum. 2-4 July, 2015, St.Peterburg. P.33.
16. Agapov A.B., Kalinin R.E., Suchkov I.A., Pshennikov A.S., Tsaregorodtsev A.A., Mzhavanadze N.D. Deep venous thrombosis and quality of life // Scientific Programme and Book of abstracts. 16<sup>th</sup> Meeting of the European Venous Forum. 2-4 July, 2015, St.Peterburg. P.34.
17. Агапов А.Б., Калинин Р.Е., Сучков И.А., Пшенников А.С., Райская Н.А., Марукова Т.А. Геморрагические осложнения антикоагулянтной

терапии на амбулаторном этапе лечения // Тезисы XII Съезда хирургов России. – Ростов-на-Дону. – 2015. – с.919-920.

18. Агапов А.Б., Калинин Р.Е., Сучков И.А., Пшенников А.С., Марукова Т.А. Оценка степени реканализации у больных с тромбозом глубоких вен нижних конечностей на амбулаторном этапе лечения // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Материалы 21 Всероссийского съезда сердечно-сосудистых хирургов. – Москва. – 2015. – с.133.

19. Агапов А.Б., Калинин Р.Е., Сучков И.А., Пшенников А.С., Царегородцев А.А. Параметры качества жизни у пациентов с геморрагическими осложнениями при различных вариантах антикоагулянтной терапии // Материалы XXXI международной конференции российского общества ангиологов и сосудистых хирургов – Москва. – 2015. – с.59-60.

20. Агапов А.Б., Калинин Р.Е., Сучков И.А., Пшенников А.С., Мжаванадзе Н.Д. Влияние вида антикоагулянтной терапии на качество жизни пациентов с венозным тромбозом // 8<sup>ой</sup> Санкт-Петербургский Венозный форум. Актуальные вопросы Флебологии Сборник тезисов, изд-во «Альта Астра» - 2015г. с.15-17.

21. Агапов А.Б. Стабилизация проксимальной части тромба у больных с тромбозом глубоких вен нижних конечностей на стационарном этапе лечения // Актуальные вопросы современной медицины: взгляд молодого специалиста. – Рязань. – 2015. – с.6.

22. Агапов А.Б. Ультразвуковые критерии эмболоопасных тромбозов глубоких вен нижних конечностей // Академический журнал Западной Сибири. – 2015. - №3 (58), Т11. - с.39 – 43.

23. Агапов А.Б. Разработка компьютерной программы для подбора дозы варфарина при лечении пациентов с тромбозом глубоких вен нижних конечностей // Третья региональная конференция молодых учёных «Пути инновационного развития экономики Рязанской области» тезисы докладов. – Рязань. - 2015. - с.31-34.



Научное издание  
Агапов Андрей Борисович

ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТОВ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ У  
ПАЦИЕНТОВ С ТРОМБОЗОМ ГЛУБОКИХ ВЕН НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

14.01.26 – сердечно-сосудистая хирургия

Сдано в печать 13.04.2016. Формат 60×84/16.  
Бумага писчая. Гарнитура Times. Печать офсетная.  
Тираж 100 экз.

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Рязанский государственный  
медицинский университет имени академика И.П. Павлова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
390026, г. Рязань, ул. Высоковольтная, д.9

Отпечатано в редакционно-издательском отделе ГБОУ ВПО РязГМУ Минздрава России  
390026, г. Рязань, ул. Т. Шевченко, д.34  
Тел.: 8 (4912) 46-08-72  
e-mail: rio.zasorkina@yandex.ru