

ЭФФЕКТИВНОСТЬ НОВЫХ ПЕРОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПОВЕРХНОСТНОГО ТРОМБОФЛЕБИТА, ОСЛОЖНЕННОГО ТРОМБОЗОМ ПЕРФОРАНТНЫХ ВЕН

EFFICACY OF NEW ORAL ANTICOAGULANTS IN THE TREATMENT OF SUPERFICIAL THROMBOPHLEBITIS COMPLICATED BY THROMBOSIS OF PERFORATING VEINS

*M. Timerbulatov
T. Murasov*

Summary. In this work, a retrospective evaluation of the outcome of treatment of patients receiving new oral anticoagulants (rivaroxaban, dabigatran, apixaban) for thrombophlebitis of the superficial veins of the lower extremities, burdened with thrombosis of the perforant veins of the lower extremities, was performed. The medical history cards of 86 patients who used new oral anticoagulant drugs were analyzed. All patients were divided into 3 groups. In the first group, patients received rivaroxaban, in the second dabigatran etexilate, in the third apixaban. In the dabigatran etexilate group, a course of parenteral anticoagulants was previously performed for 5 days. At the control examinations, the quality of life of patients was assessed using a visual analog scale (VAS), and ultrasound duplex scanning was performed. The results of the analysis showed the effectiveness of new oral anticoagulants in the treatment of subcutaneous vein thrombophlebitis complicated by thrombosis of the perforated veins of the lower extremities.

Keywords: new oral anticoagulants, subcutaneous vein thrombophlebitis, perforant vein thrombosis, deep vein thrombosis, thrombophilia, crossectomy.

Тимербулатов Махмуд Вилевич

*д.м.н., профессор, член-корр. АН РБ, ФГБОУ ВО
Башкирский государственный медицинский
университет Минздрава России
timerm@yandex.ru*

Мурасов Тимур Мансафович

*Аспирант, ФГБОУ ВО Башкирский государственный
медицинский университет Минздрава России;
врач отделения кардиохирургии ГБУЗ РБ ГKB №21
timur.murasov@yandex.ru*

Аннотация. Несмотря на многочисленные работы по результатам использования новых оральных антикоагулянтов при лечении тромбоза глубоких вен, имеется мало работ, посвященных лечению тромбоза поверхностных вен, осложненного тромбозом перфорантной вены. Что и послужило причиной данной работы. В данной работе выполнена ретроспективная оценка результата лечения пациентов, получавших новые пероральные антикоагулянты (ривароксабан, дабигатран, апиксабан) по поводу тромбоза поверхностных вен нижних конечностей, осложненного тромбозом перфорантных вен нижних конечностей. Были проанализированы карты истории болезни 86 пациентов, применявших новые пероральные антикоагулянтные препараты. Все пациенты были разделены на 3 группы. В первой группе пациенты получали ривароксабан, во второй дабигатрана этексилат, в третьей апиксабан. В группе дабигатрана этексилата предварительно в течение 5 суток был выполнен курс парентеральных антикоагулянтов. На контрольных осмотрах оценивалось качество жизни пациентов с использованием визуально-аналоговой шкалы (ВАШ), выполнялось ультразвуковое дуплексное сканирование. Результаты анализа показали эффективность новых оральных антикоагулянтов при лечении тромбоза поверхностных вен, осложненного тромбозом перфорантных вен нижних конечностей.

Ключевые слова: новые пероральные антикоагулянты, тромбоз поверхностных вен, тромбоз перфорантных вен, тромбоз глубоких вен, тромбоз периферических вен, кроссэктомия.

Использование новых пероральных антикоагулянтов (НОАК) в настоящее время стало подавляющей тенденцией при лечении венозных тромбозомболических осложнений. Стимулирующими моментами является меньшее количество побочных эффектов и отсутствие выполнения обязательного строгого лабораторного контроля [1]. Ранее, имевший монополистический характер, варфарин был заменен на более безопасные аналоги при лечении тромбозов глубоких вен нижних конечностей. Одними из наиболее важных минусов при терапии варфарином является постоянный лабораторный контроль показателей крови для коррек-

ции дозировки препарата, сильная взаимосвязь эффективности препарата с некоторыми видами пищи и/или лекарственными препаратами, которые как потенцирует действие препарата, так и нивелирует его [22]. Данные клинических исследований показывают меньшую вероятность выраженных кровотечений при использовании НОАК [2], а также меньшую вероятность развития инсульта и системного тромбозомболизма [3]. В данной работе отражены данные ретроспективного анализа применения НОАК, при тромбозе поверхностных вен нижних конечностей, осложненного тромбозом перфорантных вен.

Материалы и методы

Общее количество пациентов с наличием тромбоза подкожных вен и одномоментным наличием тромботических масс в просвете перфорантной вены за период с января 2018 по февраль 2023 года составило 122 пациента. Из данной когорты пациентов были исключены пациенты, принимающие заместительную гормональную терапию, имеющие установленные злокачественные новообразования, генетические заболевания, в том числе тромбофилии, а также пациенты с отсутствием комплаентности к лечению. Дополнительно были исключены пациенты, получившие оперативное лечение по поводу данного заболевания в первые сутки после обращения. Таким образом, была получена однородная группа пациентов из 86 человек. Эффективность используемого нового перорального антикоагулянта оценивалась по степени появления и выраженности реканализации по данным ультразвукового дуплексного сканирования (УЗДС) вен нижних конечностей, развитию кровотечений, эпизодов прогрессирования заболевания, субъективной оценки выраженности болевого синдрома и качества жизни пациентов в ходе наблюдения на контрольных осмотрах. Используемым аппаратом для выполнения УЗДС вен нижних конечностей являлся Philips Affiniti 70. Контрольные осмотры пациентов выполнялись на 7-е, 30-е, 90-е, 180-е сутки с обязательным выполнением УЗДС вен нижних конечностей. В первой группе пациенты получали ривароксабан в дозировке 15 мг дважды в сутки в течение 21 суток, далее по 20 мг однократно в сутки в течение всего периода наблюдения. Во второй группе пациенты получали стартовую терапию эноксапарином 1 мг/кг подкожно дважды в сутки в течение 5 суток, далее с переходом на дабигатрана этексилата по 150 мг дважды в сутки в течение всего периода наблюдения. В третьей группе пациенты получали апиксабан в дозировке 10 мг дважды в сутки в течение 7 дней, далее по 5 мг дважды в сутки в течение всего периода наблюдения. В первой группе количество пациентов составило 31 пациент (36,04 %), во второй 20 (23,26 %), в третьей 35 пациентов (40,69 %). Все пациенты были сопоставимы по полу, возрасту и данным ультразвукового исследования. Всем пациентам было рекомендовано обязательное ношение компрессионного трикотажа 2 класса компрессии в течение 3 месяцев, а также прием микронизированной очищенной фракции флавоноидов в течение 60 суток с момента начала заболевания. Ориентировочное время с момента предполагаемого начала заболевания до момента выявления на УЗДС и/или осмотра специалистом составило $4,6 \pm 1,8$ сут. Путем использования корреляционного и однофакторного дисперсного анализа выполнялась обработка статистических данных. Коэффициент корреляции Пирсона был рассчитан для исследования взаимосвязи между параметрическими данными. Т-критерий Стьюдента использован при оценке существенности

различий средних величин. Статистически значимыми различия считались при $p < 0,05$. Статистические расчеты проводили с помощью программы Microsoft Excel 2007 (Statistica 6.0).

Результаты

По половой характеристике: лиц мужского пола было 38 человек (44,19 %), лиц женского пола составило 48 человек (55,81 %). Средний возраст пациентов составил $44,6 \pm 5,8$ лет. Минимальный возраст рассматриваемой когорты пациентов составил 20 лет и максимальный до 78 лет. Из 86 обследуемых пациентов у 58 пациентов (67,44 %) на руках имелось заключение ультразвукового дуплексного сканирования выполненного в частной медицинской клинике или поликлинике другой больницы с заключением тромбоза подкожных вен, которое при повторении УЗДС было дополнено выявленным тромбозом перфорантной вены. По локализации тромбоза в бассейне большой подкожной вены составило 67 пациентов (77,91 %), в бассейне малой подкожной вены 19 пациентов (22,03 %). Локализация пораженной перфорантной вены: у 2 пациентов (2,33 %) в области ягодичных перфорантных вен, у 10 пациентов (11,63 %) в области задней поверхности голени, у 62 пациентов (72,09 %) в области медиальной поверхности голени, у 12 пациентов (13,95 %) других локализаций.

Ультразвуковая доплерография после лечения показала полную реканализацию у 3,48 % (3 пациента) через 3 месяца. Из них 2 пациента (2,33 %) получали терапию препаратом ривароксабан, 1 пациент (1,16 %) получал терапию дабигатрана этексилатом. На сроке наблюдения 6 месяцев (180 суток) полная реканализация была зафиксирована у 11,63 % (10 пациентов). Из них 5 пациентов получали терапию ривароксабаном (5,81%), 3 пациента (3,49 %) получали терапию дабигатрана этексилатом и 2 пациента (2,33 %) получали терапию апиксабаном. На контрольном осмотре была зафиксирована реканализация у 51,16 % (44) пациентов. У 3 пациентов (3,49 %), получавших продолжающуюся антикоагулянтную терапию, произошел эпизод тромбоза бедренной вены (из них 1 пациент (1,16 %) получал терапию апиксабаном, 2 пациента (2,33 %) получали терапию ривароксабаном). В течение периода наблюдения у 7 пациентов (8,14 %) было отмечено смещение проксимальной границы тромботических масс в просвете подкожных вен; из которых у 1 пациента (1,16 %), потребовавшей выполнения экстренной кроссэктомии. Из данных пациентов у 6 пациентов (6,98 %) смещение границы тромботических масс было зафиксировано на сроке до 7 суток с начала лечения, у 1 пациента (1,16 %) на сроке до 30 суток с момента начала лечения. За весь период наблюдения больших кровотечений не было зафиксировано ни в одной из групп, 1 клинически значимое незначительное кровотечение было зафиксировано во второй группе, малые

кровотечения были зафиксированы во второй и третьей группах.

Оценка выраженности болевого синдрома по 100-бальной шкале составила $67,2 \pm 5,22$ в начале лечения во всех группах, оценка качества жизни составила $58,3 \pm 6,10$ в начале лечения во всех группах пациентов. С началом лечения оценка выраженности болевого синдрома на 7 сутки в первой группе составила $59,3 \pm 4,28$, во второй группе $50,1 \pm 6,32$, в третьей группе $60,1 \pm 4,38$. На контрольном осмотре на 30 сутки: в первой группе составила $58,1 \pm 4,36$, во второй группе $49,4 \pm 4,13$, в третьей группе $52,3 \pm 3,59$. На контрольном осмотре на 90 сутки: в первой группе составила $28,3 \pm 2,12$, во второй группе $24,4 \pm 5,11$, в третьей группе $29,6 \pm 2,13$. На контрольном осмотре на 180 сутки: в первой группе составила $8,6 \pm 3,29$, во второй группе $9,4 \pm 3,37$, в третьей группе $11,2 \pm 2,24$. С началом лечения оценка качества жизни по визуальной аналоговой шкале на 7 сутки в первой группе составила $56,2 \pm 3,32$, во второй группе $59,6 \pm 5,59$, в третьей группе $55,3 \pm 5,58$. На контрольном осмотре на 30 сутки: в первой группе составила $43,2 \pm 2,25$, во второй группе $39,2 \pm 3,38$, в третьей группе $41,2 \pm 4,46$. На контрольном осмотре на 90 сутки: в первой группе составила $28,3 \pm 3,31$, во второй группе $26,4 \pm 4,31$, в третьей группе $27,1 \pm 3,82$. На контрольном осмотре на 180 сутки: в первой группе составила $12,4 \pm 2,02$, во второй группе $10,3 \pm 1,16$, в третьей группе $10,1 \pm 2,14$.

Обсуждение

Развитие венозных тромбоэмболических осложнений обусловлено многофакторным причинно-следственным механизмом. Нередко именно сочетание нескольких факторов приводит к развитию данной патологии. Соответственно с повышением количества провоцирующих причинных факторов повышается и риск развития венозного тромбоза [4]. Основополагающий механизм развития венозного тромбоза описал известный исследователь Рудольф Вирхов: повреждение стенки, изменение состава крови и изменение её гемодинамики. Высокая распространенность и возможность летальных осложнений обуславливает немедленное начало лечения тромбоза глубоких, поверхностных и перфорантных вен при их выявлении [5]. Без адекватного получаемого лечение у пациентов может развиваться тромбоз глубоких вен, отрыв фрагмента тромботических масс с развитием тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), а также в зависимости от эффективности лечения и степени поражения, посттромбофлебитической болезни (ПТБ). ТЭЛА может привести как к летальному исходу, так и к развитию хронической легочной гипертензии, снижающей качество жизни. Таким образом, при установке диагноза необходимо немедленное начало лечения. Цель лечения представляет собой профилак-

тику развития тромбоза глубоких вен, тромбоэмболии легочной артерии и посттромбофлебитической болезни [11,12,13].

При лечении острого тромбоза глубоких вен выделяют: начальный этап лечения в острый период и продолженная долгосрочная терапия. Цель лечения в начальный этап — предотвращение новых эпизодов тромбоза других локализаций, профилактика перехода тромботических масс на более крупные глубокие вены и развития ТЭЛА [6,7,14]. В некоторых случаях тромбоз глубоких вен пациенты могут не замечать, особенно при отсутствии осложнений в течении заболевания. При наличии симптомного тромбоза глубоких вен у 40 процентов пациентов может выявляться бессимптомная тромбоэмболия легочной артерии [8, 9,10]. Терапия антикоагулянтами показана в сроки от 3 месяцев и более в зависимости от факторов риска, локализации и характеристик тромба. В некоторых случаях может быть назначена пожизненная терапия антикоагулянтами при рецидивах тромбоза глубоких вен, повторных случаях тромбоэмболии легочной артерии или генетических тромбофилиях. Необходимость продолженной антикоагулянтной терапии должна оцениваться с учетом пользы и риска геморрагических осложнений с определенной периодичностью [20]. Определяющим фактором в пролонгированной антикоагулянтной терапии является профилактика развития повторных эпизодов венозных тромбоэмболических осложнений, не связанных с острым тромбозом на данный момент.

В проведенном ретроспективном исследовании пациенты, получавшие новые оральные антикоагулянты получили хороший ранний результат лечения при наличии тромбофлебита подкожных вен с единичным тромбозом перфорантной вены в течение 3 месяцев лечения. Одним из стандартных, широко применяющихся антикоагулянтов является варфарин. Но имея узкое терапевтическое целевое окно и необходимость рутинного контроля международного нормализованного отношения (МНО) данный препарат в настоящее не является приоритетным выбором [16]. Важными факторами, отталкивающими от выбора данного лекарственного средства при лечении, являются высокое межлекарственное и пищевое взаимодействие, и более высокий риск кровотечения. Лекарственными препаратами выбора стали новые оральные антикоагулянты (НОАК) [21,22]. Было проведено не одно многопопуляционное проспективное двойное слепое рандомизированное исследование по применению НОАК в лечении венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО). Согласно данным исследований НОАК 3 фазы эффективность НОАК доказана и в некоторых работах превосходит варфарин по предотвращению значимых ВТЭО, однако имея гораздо более низкую вероятность геморрагических осложнений [11,15,20]. При лечении с использованием НОАК при

ВТЭО в последнее время отдается предпочтение апиксабану и ривароксабану [17,18]. Дабигатрана этексилат используется реже из-за необходимости использования гепаринового мостика [19]. Однако, несмотря на очевидные преимущества у НОАК также имеются и недостатки: большая стоимость, ограничения при почечной или печеночной недостаточности. А также имеется недостаточно информации по ведению пациентов с ВТЭО и наличием сопутствующих редких патологиях, включая антифосфолипидный синдром.

Выводы

Полученные при анализе данные пациентов: частота реканализации на различных сроках наблюдения, оцен-

ка качества жизни в ходе получаемого лечения позволяют отнести новые оральные антикоагулянты к эффективным средствам фармакологического лечения пациентов с тромбозом подкожных вен, осложненной тромбозом перфорантных вен.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Информация о спонсорстве. Данная работа не финансировалась

ЛИТЕРАТУРА

- Raval Amish N, Cigarroa Joaquin E, Chung Mina K, Diaz-Sandoval Larry J, Diercks Deborah, Piccini Jonathan P, et al. Management of Patients on Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in the Acute Care and Periprocedural Setting: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2017; 135: e604–33. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000477>.
- Bracey A, Shatila W, Wilson J. Bleeding in patients receiving non-vitamin K oral anticoagulants: clinical trial evidence. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2018;12:361–80. <https://doi.org/10.1177/1753944718801554>.
- Meinel TR, Frey S, Arnold M, Kendrou S, Fischer U, Kaesmacher J, et al. Clinical presentation, diagnostic findings and management of cerebral ischemic events in patients on treatment with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants — A systematic review. *PLoS One* 2019;14. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0213379>.
- Rosendal FR. Risk factors for venous thrombosis: prevalence, risk, and interaction. *Semin Hematol*. 1997;34(3):171–87.
- Anderson FA, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation*. 2003;107(23 Suppl 1): 9–16.
- Wells P, Forge MA, Rodger MA. Treatment of venous thromboembolism *JAMA*. 2014;311(7):717–28.
- Kesime E, Kesime C, Jebbin N, Irekpa E, Dongo A. Deep vein thrombosis: clinical review. *Journal of Blood Medicine*. 2011; 2:59–69. doi: 10.2147/JBM.S19009
- İlkel E., Düzgün A.C. The Effectiveness of New Oral Anticoagulants in the Treatment of Lower Extremity Venous Thrombosis: A Retrospective Clinical Study. *Konuralp Medical Journal*. 2021; 13(2): 312–318.
- Tapson VF. Acute pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2008 Mar 6. 358(10):1037–52.
- Meignan M, Rosso J, Gauthier H, et al. Systematic lung scans reveal a high frequency of silent pulmonary embolism in patients with proximal deep venous thrombosis. *Arch Intern Med*. 2000 Jan 24. 160(2):159–64.
- Farzana Bacchus, Sam Schulman. Clinical Experience With the New Oral Anticoagulants for Treatment of Venous Thromboembolism. *Arterioscler Thromb Vasc Bio* 2015 Mar;35(3):513–9.
- Scott M. Stevens, Scott C. Woller, Lisa Baumann Kreuziger, Henri Bounameaux, Kevin Doerschug, Geert-Jan Geersing, Menno V. Huisman, Clive Kearon, Christopher S. King, Andrew J. Knighton, Erica Lake, Susan Murin, Janine R.E. Vintch, Philip S. Wells, Lisa K. Moores, Executive Summary: Antithrombotic Therapy for VTE Disease: Second Update of the CHEST Guideline and Expert Panel Report, *Chest*, Volume 160, Issue 6, 2021, Pages 2247–2259, ISSN 0012-3692. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.07.056>.
- Kearon C, Akl EA. Duration of anticoagulant therapy for deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood*. 2014;123(12):1794–801.
- Tekin G. Current Treatments of Deep Venous Thrombosis. *Archives Medical Review Journal*. 2015;24(4):415–431.
- Van Es N, Coppens M, Schulman S, Middeldorp S, Büller HR. Direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonists for acute venous thromboembolism: evidence from phase 3 trials. *Blood* 2014; 124(12): 1968–75.
- Lippi G., Favaloro E.J, Franchini M, Dangers in the practice of defensive medicine in hemostasis testing for investigation of bleeding or thrombosis: part I—routine coagulation testing, *Semin. Thromb. Hemost.*, 2014, 40(7), 812–824.
- Wang Y, Wang C, Chen Z, Zhang J, Liu Z, Jin B, et al., Rivaroxaban for the treatment of symptomatic deep-vein thrombosis and pulmonary embolism in Chinese patients: a subgroup analysis of the EINSTEIN DVT and PE studies, *Thromb. J.*, 2013, 11(1), 25.
- Farge D., Bounameaux H., Brenner B., Cajfinger F., Debourdeau P., Khorana A.A., et al., International clinical practice guidelines including guidance for direct oral anticoagulants in the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer, *Lancet Oncol.*, 2016, 17(10), e452–e66.
- Harper P, Young L, Merriman E. Bleeding risk with dabigatran in the frail elderly. *N Engl J Med*. 2012;366(9):864–6.
- Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C et al. 2019 Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *European Heart Journal* 2019;00:1–61 doi:10.1093/eurheartj/ehz405
- Massimo Franchini, PierMannuccio Mannucci. Direct oral anticoagulants and venous thromboembolism. *EurRespirRev* 2016; 25(141): 295–302.
- Счастливец И.В., Лобастов К.В., Баринов В.И., Воронцова А.В., Цаплин С.Н., Баринова И.В., Бояринцев В.В. Эффективность и безопасность ривароксабана в сравнении с антагонистами витамина К при длительной терапии венозного тромбоза. *Флебология*. 2016; 10 (1): 17–25. DOI: 10.17116/flebo201610119-28