

**Е. П. КРИВОЩЕКОВ<sup>1</sup>, Е. Б. ЕЛЬШИН<sup>2</sup>, В. Е. РОМАНОВ<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ,  
Самара

<sup>2</sup> ГБУЗ Самарской области «Самарская городская клиническая больница № 8»,  
Самара

<sup>3</sup> Территориальный фонд обязательного медицинского страхования Самарской  
области, Самара

**Современное лечение тромбоза глубоких вен нижних конечностей комплексом  
пероральных антикоагулянтов и фибринолитиков**

Кривощеков Евгений Петрович

д. м. н., профессор кафедры хирургии ИПО ФГБОУ ВО «Самарский  
государственный медицинский университет» МЗ РФ

E-mail: walker02@mail.ru

**Резюме.** В данной статье авторы анализируют применение перорального фибринолитика «Тромбовазима» в консервативном лечении тромбоза глубоких вен нижних конечностей на фоне приема прямого перорального антикоагулянта. Приводятся сравнительные результаты использования данной схемы лечения по отношению к терапии этой патологии без назначения тромболитика в части определения степени и скорости реканализации глубоких вен после перенесенного тромбоза. А также оцениваются отдаленные результаты лечения через 1, 3 и 6 месяцев и безопасность проводимой терапии.

**Ключевые слова:** тромбоз глубоких вен нижних конечностей, консервативное лечение, фибринолитик, прямой пероральный антикоагулянт.

**E. P. KRIVOSHCHEKOV<sup>1</sup>, E. B. ELSHIN<sup>2</sup>, V. E. ROMANOV<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> FSBEI YE «Samara state medical university» the Ministry of health of the Russian Federation,  
Samara

<sup>2</sup> SBIH «Samara city clinical hospital № 8», Samara

<sup>3</sup> The Territorial compulsory medical insurance fund of the Samara region, Samara

**Modern treatment of deep vein thrombosis of the lower extremities with a complex of  
oral anticoagulants and fibrinolytics**

Eugeny P. Krivoshchekov

MD, professor of department of surgery, FSBEI YE «Samara state medical university» the  
Ministry of health of the Russian Federation

E-mail: walker02@mail.ru

**Summary.** In this article, the authors analyze the use of oral fibrinolytic Thrombovasim in the conservative treatment of deep vein thrombosis of the lower extremities against the background of direct oral anticoagulant. The comparative results of the use of this treatment scheme in relation to the therapy of this pathology without the appointment of thrombolytic in terms of determining the degree and rate of recanalization of deep veins after thrombosis are presented. As well as the long-term results of treatment after 1, 3 and 6 months and the safety of the therapy are evaluated.

**Key words:** deep vein thrombosis of the lower extremities, conservative treatment, fibrinolytic, direct oral anticoagulant.

### **Введение**

В России ежегодно регистрируется от 60 до 150 случаев венозного тромбоза на 100 тысяч населения. У каждого 8-го больного это осложняется развитием тромбоза легочной артерии (ТЭЛА), летальность при которой доходит до 50 %. Кроме этого, у пациентов, перенесших острый тромбоз глубоких вен нижних конечностей, вероятность развития посттромбофлебитической болезни (ПТФБ) достигает 80–90 %. И доля ПТФБ от всех заболеваний венозной системы составляет 28 % [1]. Причем ПТФБ является одной из тяжелых форм хронической венозной недостаточности (ХВН). А вот тяжесть проявления ПТФБ уже во многом зависит от качества и полноценности проведенной терапии именно в остром периоде тромбоза глубоких вен (ТГВ), позволяющей добиться более полной и быстрой реканализации глубоких вен нижних конечностей. [15].

**Цель исследования** – улучшение результатов лечения тромбоза глубоких вен нижних конечностей в отношении предотвращения развития или уменьшения тяжести ПТФБ.

### **Материалы и методы**

В данное исследование вошли 124 пациента. У каждого был выявлен и инструментально подтвержден ТГВ на уровне подвздошно-бедренного сегмента, который не требовал хирургического или тромболитического вмешательства [8]. Клиническое исследование носило сравнительный проспективный характер. Женщин было большинство – 114 (91,9 %) больных, мужчин – 10 (8,1 %). Возраст пациентов был в пределах 55–65 лет, в среднем  $59 \pm 2,5$  года.

Пациентов разделили на 2 группы, сходные по полу, возрасту и уровню ТГВ.

*Первая (контрольная) группа* включала 78 (62,9 %) больных.

*Вторая (основная) группа* – 46 (37,1 %) пациентов.

В первой (контрольной) группе больным назначалась основная терапия: антикоагулянт прямого действия «Ривароксабан» по 15 мг 2 раза в день с первых суток, курсом до 3 недель. А затем пациентов переводили на однократный ежедневный прием препарата по 20 мг.

Во второй (основной) группе больным, начиная с 3-й недели, дополнительно назначали фибринолитический препарат «Тромбовазим» в дозировке 800 ЕД 2 раза в сутки в течение 4 недель. Затем пациенты наблюдались и обследовались через 1, 3 и 6 месяцев от начала заболевания.

В комплексе консервативной терапии пациентов с ТГВ существенное значение имеет эластическая компрессия. Было назначено ношение компрессионного трикотажа II–III класса [3].

## **Результаты**

Через 6 месяцев под наблюдением оставались 76 (97,4 %) пациентов контрольной группы и 46 (100 %) больных основной группы.

Эффективность проведенного лечения пациентов оценивали по степени реканализации глубоких вен нижних конечностей [16]. При этом для оценки степени реканализации глубоких вен пользовались разделением реканализации на многоканальный и одноканальный типы [6]. Степень реканализации определяли по ультразвуковому ангиосканированию с цветным картированием, поскольку в клинической диагностике глубоких флеботромбозов, несмотря на огромное количество известных способов, этот метод является наиболее информативным и аккумулирующим в себе все информационные возможности [9].

Через 1 месяц после начала лечения в 1-й группе ни у одного больного еще не было признаков хорошей реканализации, при этом она отмечена у 2 (4,3 %) пациентов 2-й группы. Полное отсутствие реканализации определялось в 1-й группе – у 21 (26,9 %) человека, а в 2-й группе – только у 2 (4,3 %) пациентов. Доля больных со слабой и средней степенью реканализации в 1-й группе – 42 (53,9 %) и 15 (19,2 %) человек. В то время как в 2-й группе – 28 (60,9 %) и 14 (30,5 %) соответственно.

Спустя 3 месяца у больных в обеих группах определялись в той или иной степени признаки восстановления проходимости глубоких вен. В 1-й группе слабая, средняя и

хорошая реканализация отмечена у 25 (32,9 %), 30 (39,5 %) и 21 (27,6 %) пациента. В 2-й группе у 7 (15,2 %), 25 (54,3 %) и 14 (30,5 %) человек преобладает средняя степень.

Еще большее различие отмечалось на более поздних этапах наблюдения – через 6 месяцев. Хорошая реканализация наступила у 38 (50,0 %) больных 1-й группы и у 39 (84,8 %) пациентов 2-й группы. Важно отметить, что у пациентов обеих групп через 6 месяцев наблюдения не было выявлено не только случаев окклюзии глубоких вен, но и слабой реканализации. В 1-й группе наблюдалась средняя и хорошая степень реканализации – 38 (50,0 %) больных. А в 2-й группе хорошая степень реканализации преобладала над средней – 39 (84,8 %) и 7 (15,2 %) пациентов. Таким образом, начавшаяся реканализация постепенно прогрессировала. Особенно у пациентов, принимавших кроме «Ривароксабана» еще и «Тромбовазим».

Оценивалось и наличие тромботических осложнений – рецидива ТГВ и/или тромбоза легочной артерии. У 1 (1,3 %) пациента в контрольной группе по ультразвуковому ангиосканированию было отмечено нарастание тромба. Других рецидивов ТГВ и/или ТЭЛА не было ни в одной из групп.

Также фиксировалось и наличие геморрагических осложнений. Геморрагические осложнения были разделены на три группы: большие, значимые, малые. Геморрагические осложнения в 1-й (контрольной) группе наблюдались во время приема «Ривароксабана» у 4 (5,2 %) человек: у 2 было значимое кровотечение (выбыли из дальнейшего обследования), у 2 – малые кровотечения. В 2-й (основной) группе геморрагические осложнения во время приема антикоагулянта с фибринолитиком были зафиксированы у 4 (8,7 %) человек: у 1 – значимое кровотечение, у 3 – малые кровотечения. Через 6 месяцев процент геморрагических осложнений оставался прежним.

### **Обсуждение**

ПТФБ наиболее тяжело протекает после перенесенного илеофemorального флеботромбоза. Это связано с недостаточной реканализацией и остаточными окклюзиями на всем протяжении пораженных глубоких вен нижних конечностей, особенно на проксимальном уровне (подвздошные, бедренная вены) [17]. Как правило, процессы реканализации наиболее активно происходят в течение первых 6 месяцев после перенесенного острого венозного тромбоза [2]. Поэтому адекватное лечение ТГВ, нацеленное на раннюю реканализацию глубоких вен, снижает вероятность развития тяжелых форм ПТФБ.

В основе лечебной тактики при ТГВ лежит антикоагулянтная терапия, которая показана всем больным с ТГВ при отсутствии противопоказаний, независимо от возможности проведения хирургического или эндоваскулярного вмешательства на магистральных венах [7]. Новые пероральные антикоагулянты оказывают прямое ингибирующее действие на один из факторов свертывания крови и имеют ряд преимуществ: быстрое начало действия, не требуется подбор основной лечебной дозы, не требуется постоянный контроль МНО [11].

«Ривароксабан» является антикоагулянтом прямого действия - ингибитор фактора Ха. Активация фактора X с образованием фактора Ха через собственные и внешние пути играет центральную роль в коагуляционном процессе. «Ривароксабан» оказывает дозозависимое влияние на протромбиновое время и увеличивает АЧТВ. Однако неоднократно доказано, что в период лечения «Ривароксабаном» проводить мониторинг параметров свертывания крови не требуется [13].

«Тромбовазим» обладает фибринолитическим и противовоспалительным действием. Механизм тромболитического действия связан с прямым разрушением нитей фибрина, образующих основной каркас тромба. Механизм противовоспалительного действия связан с влиянием на окислительную функцию нейтрофилов крови и тканевых макрофагов [4]. «Тромбовазим» не снижает уровень тромбоцитов и не влияет на время свертывания и длительность кровотечения. Антикоагулянты при этом усиливают антитромботический эффект «Тромбовазима», не повышая угрозу кровотечения [12].

При формировании в дальнейшем ПТФБ после перенесенного тромбоза глубоких вен у данных пациентов большое значение имеет степень реканализации, что во многом определяет тяжесть развивающейся ХВН [14]. Наиболее информативными режимами для выявления реканализованной формы посттромботической болезни является цветное и энергетическое доплеровское картирование. Исследование в этих режимах с использованием различных плоскостей сканирования позволяет достоверно судить о степени реканализации вены и о типе реканализации [10].

Наше исследование показало, что назначение больным с первого дня заболевания «Ривароксабана» позволило запустить процессы восстановления проходимости глубоких вен нижних конечностей. У больных, принимающих «Ривароксабан», мы не выявили ни одного случая остаточных тромботических окклюзий магистральных вен, а реканализация у половины пациентов была расценена как хорошая и еще у другой половины – как средней степени. Добавление к антикоагулянтам «Тромбовазима» показало, что такая схема лечения также достаточно безопасна. С другой стороны, применяя подобную схему

лечения, мы получили статистически значимое ускорение и улучшение реканализации глубоких вен нижних конечностей. Как показало наше исследование, важным временным интервалом для формирования наиболее полной реканализации является срок в 3 месяца, в течение которого активно происходят процессы деградации тромботических масс. Если в течение этого времени сохраняется окклюзия венозного сегмента, в первую очередь проксимального, то в дальнейшем трудно рассчитывать на хорошую реканализацию в этой зоне. В связи с этим следует подчеркнуть, что оптимальный уровень гипокоагуляции с первых дней лечения (что возможно при использовании «Ривароксабана») способен стимулировать процесс реканализации и способствовать протеканию его в полной форме. Однако еще лучших результатов удастся добиться при условии добавления в схему лечения с 3-й недели фибринолитика [5]. Подобная схема лечения не только безопасна, но и значительно эффективнее клинически.

### **Заключение**

При сочетании антикоагулянтной терапии с приемом фибринолитика достоверно отмечена более ранняя реканализация тромбоза глубоких вен нижних конечностей и сравнительно более высокая степень реканализации, чем у пациентов, не получающих «Тромбовазим». Следовательно, при данной схеме лечения значительно снижается риск развития тяжелых форм посттромбофлебитической болезни.

### **Литература**

1. Богачев В. Ю., Голованова О. В., Кузнецов А. Н., Ершов П. В. Особенности лечения хронических заболеваний вен в России. Предварительные результаты программы VEIN ACT // *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2015. Т. 21. № 2. С. 76–82.
2. Кириенко А. И., Леонтьев С. Г., Гусев Л. Л., Мамадумаров В. А., Ефремова О. И. Консервативное лечение больных с острым венозным тромбозом // *Флебология*. 2012. Т. 6. № 2. С. 49–53.
3. Кириенко А. И., Панченко Е. П., Андрияшкин В. В. Венозный тромбоз в практике терапевта и хирурга. М.: Планида, 2012. 328 с.
4. Кривошеков Е. П., Ельшин Е. Б., Аляпышев Г. С., Романов В. Е. Современное лечение венозных трофических язв с применением субтилизинов и биоматериалов // *Сборник научных трудов 4-го Международного научно-практического конгресса «Раны и раневые инфекции»*. М., 2018. С. 83–86.

5. Кривошеков Е. П., Ельшин Е. Б., Мигунов И. А., Романов В. Е. Сочетание антикоагулянтной и фибринолитической терапии в лечении тромбоза глубоких вен нижних конечностей // Материалы всероссийской научной конференции с международным участием «Инновационные технологии в хирургии». Пермь. 2018. № 1. С. 78–82.
6. 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. 82–87.
7. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозных осложнений (ВТЭО) // Флебология. 2015. Т. 9. № 4. С. 1–57.
8. Савельев В. С., Гологорский В. А., Кириенко А. И. Флебология: руководство для врачей. М.: Медицина, 2001. 664 с.
9. Чуриков Д. А. Ультразвуковая диагностика болезней вен: руководство для практикующих врачей. 2-е изд., испр., и доп. М: Литтерра, 2015. 176 с.
10. Шевченко Ю. Л., Стойко Ю. М., Лыткин М. И. Основы клинической флебологии. М., 2005. 256 с.
11. Шевченко Ю. Л., Стойко Ю. М. Клиническая флебология. М.: ДПК Пресс, 2016. № 256. С. 209–211.
12. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th Edition: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *CHEST*. 2012. 141 p.
13. Burnett A. E, Mahan C. E., Vazquez S. R., Oertel L. B., Garcia D. A., Ansell J. Guidance for the practical management of the direct oral anticoagulants (DOACs) in VTE treatment. *J. Thromb. Thrombolysis*. 2016. Vol. 41 (1). Pp. 206–232.
14. Finazzi G., Ageno W. Direct oral anticoagulants in rare venous thrombosis. *Intern. Emerg. Med.* 2016. Vol. 11 (2). Pp. 167–170.
15. Hügel U., Baumgartner I. Prevention of Postthrombotic Syndrom. *Praxis (Bern)*. 2015. Vol. 104 (24). Pp. 1329–1335.
16. Kvamme A. M., Costanzo C. Preventing Progression of Post-Thrombotic Syndrome for Patients Post-Deep Vein Thrombosis. *Medsurg. Nurs.* 2015. Vol. 24 (1). Pp. 27–34.
17. Liu D., Peterson E., Dooner J., Baerlocher 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. Interdisciplinary Expert Panel on Iliofemoral Deep Vein Thrombosis (InterEPID). *CMAJ*. 2015. Vol. 187 (17). Pp. 1288–1296.