

В.Ю. БОГАЧЕВ^{1,2}, д.м.н., профессор, **Б.В. БОЛДИН**¹, д.м.н., профессор,
С.В. РОДИОНОВ¹, д.м.н., профессор, **О.В. ДЖЕНИНА**², к.м.н.

Амбулаторное лечение тромбоза глубоких вен нижних конечностей. Новые возможности и перспективы

В статье рассматриваются современные подходы к лечению неэмболоопасного тромбоза глубоких вен. Опираясь на данные международных рандомизированных контролируемых исследований, а также обновленные российские и зарубежные рекомендации, авторы делают вывод о возможности, целесообразности и безопасности амбулаторного лечения пациентов с дистальным тромбозом глубоких вен с помощью новых антикоагулянтов, назначаемых *per os*.

Ключевые слова: тромбоз глубоких вен, ТГВ, ривароксабан, тромбоземболия легочной артерии, ТЭЛА.

Острый тромбоз глубоких вен (ТГВ), чреватый развитием тромбоземболии легочной артерии (ТЭЛА) или посттромботического синдрома (ПТС), ежегодно дебютирует в 1—3 случаев на 1 000 человек.

В Российской Федерации, согласно официальным данным, каждый год регистрируется около 80 000 новых эпизодов ТГВ. Следует подчеркнуть, что эта статистика касается лишь верифицированных случаев, в то время как зарубежные и российские эксперты считают, что истинная частота ТГВ в 2,5—3 раза выше [1, 2]. До настоящего времени диагноз острого ТГВ, как гром среди ясного неба, пугал не только врачей стационаров, но и прежде всего амбулаторно-поликлинического звена, которые, опасаясь развития фатальной ТЭЛА, абсолютное большинство таких пациентов экстренно госпитализировали в специализированный стационар, как правило, хирургического профиля, для оценки тромбоземболической опасности и проведения

антикоагулянтной терапии [2]. Согласно действующим медико-экономическим стандартам, длительность пребывания в стационаре больного с ТГВ составляет 14 дней. В течение этого времени пациенту, наряду с регламентируемыми обследованиями, проводят антикоагулянтную терапию, как правило, нефракционированным гепарином (НФГ) и подбирают адекватные дозы антагонистов витамина «К» (АВК). При этом большинство врачей, не взвешивая на характер ТГВ и его локализацию, по-прежнему рекомендует постельный или полупостельный режим, опасаясь миграции тромба в легочное артериальное русло. Между тем огромное количество рандомизированных клинических исследований (РКИ), проведенных в нашей стране и за рубежом, убедительно доказывает, что иммобилизация не только не предотвращает, а наоборот, увеличивает риск ТЭЛА и дальнейшее нарастание уровня тромбоза [3].

Внедрение в клиническую практи-

ку методики компрессионной ультрасонографии позволило с близкой к 100% достоверностью диагностировать, определять характер и проводить динамическое наблюдение за ТГВ, локализованным ниже паховой складки. Оказалось, что у 50% пациентов ТГВ локализован в дистальных отделах конечности, а рост тромба в проксимальном направлении первые 2 недели, даже в отсутствии антикоагулянтной терапии, отмечается лишь в 15% случаев. Что касается риска ТЭЛА, то клинически манифестирующие формы при ТГВ дистальной локализации встречаются только у 1—2% таких пациентов. Иными словами, как минимум половина больных с ТГВ не нуждается в длительной госпитализации, а может проходить не только до лечения, но и полное лечение вне стационара [4]. Таким образом, амбулаторное лечение возможно в случаях дистальных или сегментарных неэмболоопасных ТГВ при отсутствии известных противопоказаний (табл. 1). До недавнего времени сдерживающим фактором амбулаторного лече-

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва.

² Первый флебологический центр, Москва.

ТАБЛИЦА 1. Абсолютные и относительные противопоказания для амбулаторного лечения ТГВ

Абсолютные	Относительные
<ul style="list-style-type: none"> • Активное кровотечение или его высокий риск (недавнее хирургическое вмешательство), заболевания печени (МНО > 1,5); • ТЭЛА с гемодинамическими или респираторными нарушениями; • Гепарин-индуцированная тромбоцитопения в анамнезе; • Социальные факторы, негативно влияющие на безопасность амбулаторного лечения; • Невозможность регулярного УЗИ контроля 	<ul style="list-style-type: none"> • Количество тромбоцитов < 100,000; • Тяжелая и плохо контролируемая артериальная гипертензия; • Почечная недостаточность; • Состоявшееся желудочно-кишечное кровотечение за последние 6 месяцев; • Морбидное ожирение; • Распространенный илиофemorальный флеботромбоз; • Тяжелый коморбидный фон

ния ТГВ выступала необходимость строгого ежедневного контроля системы гемостаза при использовании НФГ. Ситуация кардинально изменилась с момента широкого применения сначала низкомолекулярных гепаринов (НМГ), а затем и синтетического пентасахарид — фондапаринукса. В результате ряда клинических исследований было доказано, что применение НМГ и фондапаринукса, даже в терапевтической дозировке, не требует строгого лабораторного контроля, а также не сопровождается серьезными геморрагическими осложнениями. В результате сначала за рубежом, а потом и в нашей стране стали публиковать результаты клинических исследований, в которых обсуждалась возможность полностью амбулаторной диагностики и лечения ТГВ. В основе диагностики лежала компрессионная ультрасонография, необходимая для обеспечения мониторинга ТГВ каждые 24—72 ч. Лечебная программа включала в себя компрессию пораженной конечности в сочетании с так называемой bridge-терапией (мостиковой терапией). Термин «bridge-терапия» подразумевает последовательный, непрерывающийся прием препаратов с разным механизмом действия, но одинаковым конечным результатом. Антикоагулянтная bridge-терапия при амбулаторном лечении ТГВ включала в себя использование терапевтических доз НМГ с одновременным назначением

АВК, обычно варфарина. По достижении МНО в значениях от 2 до 3 инъекции НМГ прекращали и пациент получал только АВК. Обычно для достижения целевых показателей МНО требовалось 5—7 суток. Следует подчеркнуть, что антикоагулянтная терапия при амбулаторном лечении ТГВ в обязательном порядке подкреплялась компрессионной пораженной конечности. С этой целью использовались бинды или компрессионный трикотаж 3-го класса (RAL стандарт) [5]. Способ компресии зависит от выраженности и динамики отека пораженной конечности. При выраженном отеке предпочтительнее отдавать компрессионным биндам, обычно двухслойным, формируемым из битов ограниченной растяжимости. Это обусловлено возможностью корректировать биндаж при уменьшении объема конечности. В контексте корректируемых биндажей большие перспективы принадлежат недавно зарегистрированной в РФ системе CircAid (США), представляющей собой нерастяжимый гетр или чулок, закрепляемый на ноге с помощью липучек. Необходимо подчеркнуть, что компресии в сочетании с активным двигательным режимом служит важной составляющей успешного лечения ТГВ, наряду с антикоагулянтной терапией. Доказано, что активная работа мышечно-венозной

помпы в условиях внешней компресии за счет ускорения кровотока по глубоким венам и увеличения синтеза активатора тканевого плазминогена не только препятствует дальнейшему распространению тромбоза и уменьшает вероятность его рецидива, но и способствует более быстрой реканализации. Кроме того, доказано, что при активном ведении пациентов с ТГВ снижается риск посттромботического синдрома (ПТС) [6]. Об эффективности проводимого лечения свидетельствует уменьшение отека и боли, а также стабилизация или уменьшение уровня тромбоза. В начале терапии контрольное компрессионное УЗИ необходимо проводить каждые 24—72 ч. При отсутствии дальнейшего роста тромба (и в отсутствие флотации его верхушки) контрольное УЗИ можно выполнять один раз в 3—4 недели. Активная эволюция ТГВ обычно завершается спустя 21—28 суток, о чем свидетельствует стабилизация клинической картины, а также появление признаков организации и реканализации тромба по УЗИ. К недостаткам амбулаторного лечения ТГВ с помощью bridge-терапии НМГ и АВК можно отнести необходимость на начальном этапе подкожных инъекций один или два раза в сутки в зависимости от конкретного препарата НМГ, а также строгий контроль МНО в последующем, для чего необходимы регулярные заборы крови. Кроме того, прием АВК со-

ТАБЛИЦА 2. Механизм действия и регламент применения актуальных НОАК

	Ривароксабан	Апиксабан	Дабигатрана этексилат
Механизм действия	Прямое ингибирование Ха фактора	Прямое ингибирование Ха фактора	Прямое ингибирование тромбина (IIa фактора)
Возможность использования с 1-го дня лечения ТГВ	Да	Да	Требует предварительной парентеральной антикоагулянтной терапии в течение не менее 5 суток
Режим дозирования	15 мг 2 раза первые 21 день, далее 20 мг 1 раза в день	10 мг 2 раза в день — 7 дней; далее 5 мг 2 раза в день; спустя 6 месяцев — 2,5 мг 2 раза в день	150 мг 2 раза в день
Необходимость приема во время еды	Принимать во время еды	Не зависит	Не зависит
Биодоступность в %	80—100	50	6,5
T _{max} , час	2—4	3—4	2—4
T ^{1/2} , час	5—9 у молодых 11—13 у пожилых	12	11 у здоровых лиц старшего возраста 12—14 при многократном введении препарата
Путь выведения	Почки/печень	Почки/кишечник	Преимущественно почки
Использование при сниженной скорости клубочковой фильтрации (СКФ)*	СКФ <15 мл/мин противопоказан СКФ 15—29 мл/мин — с осторожностью СКФ 15—29 мл/мин — с осторожностью	СКФ <15 мл/мин — противопоказан СКФ < 30 мл/мин — противопоказан	СКФ 30—50 мл/мин — с осторожностью
Специфический антидот	Андексанет (еще не одобрен FDA)	Андексанет (еще не одобрен FDA)	Идаруцизумаб (одобрен FDA)

* СКФ оценивается по клиренсу креатинина.

пряжен с большим количеством межлекарственных взаимодействий, а также строгими диетическими ограничениями.

Вот почему перспективным представляется применение новых оральных антикоагулянтов (НОАК) с селективным механизмом действия. После многочисленных рандомизированных клинических испытаний (РКИ) НОАК стали использоваться для лечения, в том числе и амбулаторного, пациентов с острым ТГВ. Механизмы действия и регламент приема НОАК, разрешенных к применению в РФ, представлен в *таблице 2*.

Как следует из *таблицы 2*, наиболее простая и логичная схема, максимально удобная для амбулаторного лечения пациентов с ТГВ, прина-

длежит ривароксабану (Ксарелто). Удобство применения ривароксабана при лечении ТГВ заключается в том, что не требуется проведения bridge-терапии с использованием НМГ. С первых суток терапии ТГВ ривароксабан назначают внутрь в специальной терапевтической дозе 15 мг x 2 р/сут в течение 3 недель — период самого высокого риска рецидива ВТЭО. Спустя 3 недели осуществляется переход на дозу ривароксабана 20 мг x 1 р/сут. Однократный режим дозирования ривароксабана при длительной профилактике рецидивов ВТЭО позволяет увеличить вероятность соблюдения пациентом рекомендованной схемы лечения и, соответственно, повысить эффективность и безопасность терапии. Это является

важным аспектом амбулаторного лечения пациентов с ТГВ, т. к. несоблюдение предписанных режимов и длительности терапии может сопровождаться увеличением риска развития рецидива тромбоза или кровотечения. Схемы назначения других НОАК представлены в *таблице 2*. Прием НОАК для профилактики рецидивов ВТЭО продолжают в течение 3 и более месяцев в зависимости от исходной причины ТГВ [7]. Очень важным и ответственным этапом служит принятие решения о продолжении или прекращении профилактической антикоагулянтной терапии. При этом следует учитывать как факторы риска возможного рецидива тромбоза, так и вероятность геморрагических осложнений на фоне продолжающейся

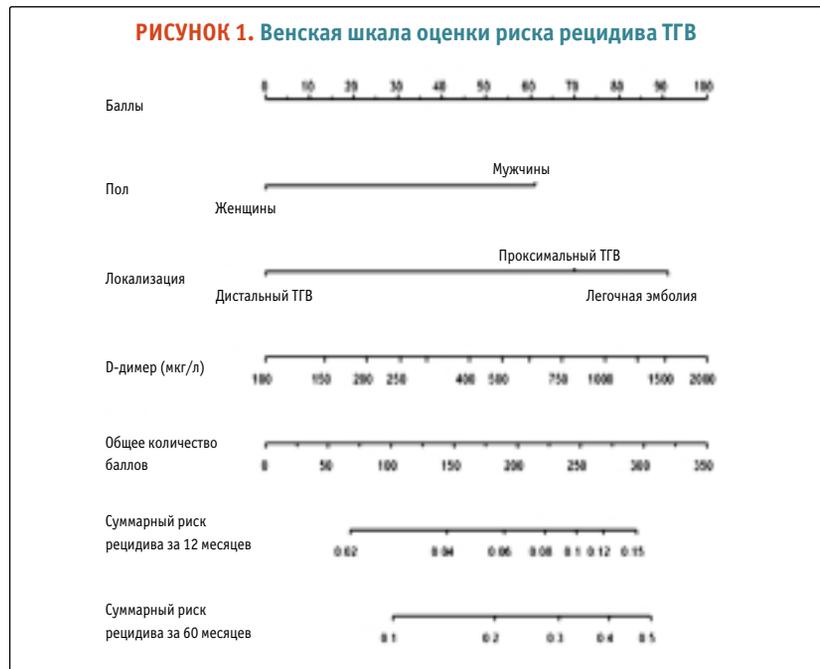
антикоагулянтной терапии. Грубой ошибкой, часто допускаемой врачами поликлиник и больными, представляется периодическая отмена варфарина и НОАК, с их повторным назначением короткими курсами. Такое «лечение» негативно влияет на гемостаз, «расшатывает» его коагуляционное звено и лишь увеличивает вероятность рецидива тромбоза.

Факторами риска рецидива ТГВ, определяющими необходимость длительной профилактической антикоагулянтной терапии, выступают: невыясненная причина (идиопатический, неспровоцированный) ТГВ; мужской пол пациента; сохраняющийся повышенный уровень Д-димера; незавершенная, менее 40% реканализация тромбированной вены.

Для более объективной и комплексной оценки риска рецидива ТГВ существуют так называемые предиктивные шкалы, из которых наиболее популярны Венская (рис. 1) и DASH (табл. 3). Кроме того, при неспровоцированном (идиопатическом) ТГВ целесообразно провести генетический анализ на возможные тромбофилии.

Таким образом, при высоком риске рецидива ТГВ необходимо проведение длительной, а иногда и пожизненной антикоагулянтной терапии. В этой ситуации в качестве обратной стороны медали выступает увеличение частоты кровотечений. Новые рекомендации АССР 2016 предлагают специальную шкалу оценки риска геморрагических осложнений (табл. 4).

В контексте безопасности и эффективности амбулаторного лечения ТГВ интерес представляют результа-



ты открытого мультицентрового сравнительного исследования EINSTEIN DVT, в котором было проведено сравнение типовой bridge-терапии эноксапарином и АВК и применением ривароксабана по стандартной схеме. Продолжительность антикоагулянтной терапии в сравниваемых группах составила 3,6 и 12 месяцев. При оценке результатов рецидив ТГВ был отмечен у 2,1% пациентов, получавших ривароксабан, и у 3,0% больных, использовавших bridge-терапию эноксапарин + АВК ($p < 0,001$ для такой же эффективности — non-inferiority). Большие и клинически значимые небольшие кровотечения имели место у 8,1% пациентов в каждой группе. Дополнительно было проведено двойное слепое плацебо-контролируемое исследование по оценке эффективности и безопасности ривароксабана (20 мг/сут) в течение 6 или 12 месяцев у пациентов, кото-

рые полностью завершили 6— или 12-месячное лечение первичного ТГВ. В результате рецидив ТГВ был отмечен у 1,3% пациентов, получавших ривароксабан, и у 7,1% в группе плацебо ($p < 0,001$). Что касается больших кровотечений, то на фоне приема ривароксабана они были отмечены лишь у 0,7 против 0% в группе плацебо ($p = 0,11$), при этом не было смертельных кровотечений в группе ривароксабана. [7,8]. В недавно завершившемся исследовании EINSTEIN Choice ривароксабан был изучен в сравнении с ацетилсалициловой кислотой у пациентов, которым может быть назначена продленная профилактика рецидивов ВТЭО при условии, что пациенты завершили основной курс терапии антикоагулянтом в течение 6—12 месяцев. Результаты данного исследования продемонстрировали, что применение ривароксабана в зарегистрированной дозе 20 мг одно-

ТАБЛИЦА 3. Шкала оценки риска рецидива ТГВ — DASH

Признак	Баллы
Отклонение от нормы уровня D-димера после прекращения антикоагулянтной терапии	2
Возраст < 50 лет	1
Мужской пол	1
ВТЭО, связанные с гормональной терапией (у женщин)	-2

ТАБЛИЦА 4. Шкала оценки риска серьезных геморрагических осложнений при проведении длительной антикоагулянтной терапии АССР 2016

Фактор риска
Возраст > 65 лет
Возраст > 75 лет
Кровотечение в анамнезе
Рак
Рак с метастазами
Почечная недостаточность
Печеночная недостаточность
Тромбоцитопения
Инсульт в анамнезе
Сахарный диабет
Анемия
Антитромбоцитарная терапия
Недостаточный контроль антикоагулянтной терапии
Сопутствующие заболевания и снижение функциональных возможностей
Недавно перенесенное хирургическое вмешательство
Частые падения
Алкогольная зависимость
Прием нестероидных противовоспалительных препаратов
Низкий риск (факторов риска кровотечений нет) = риск большого кровотечения 0,8%/год
Умеренный (один фактор риска) = риск большого кровотечения 1,6%/год
Высокий (два и более факторов риска) = риск большого кровотечения ≥6,5%/год

кратно сопровождается снижением риска развития рецидива ВТЭО на 66% в сравнении с терапией АСК (1,5% vs 4,4%, $p < 0,001$). При этом риск развития больших кровотечений был низким, без статистически значимой разницы в группах ривароксабана и АСК (0,5% vs 0,3%). Таким образом, можно утверждать, что использование ривароксабана в фиксированных дозах при амбулаторном лечении и профилактике ТГВ не уступает по эффективности и безопасности считавшейся эталонной bridge-терапии комбинацией НМГ и АВК. Между тем важным преимуществом ривароксабана служит прием per os как на этапе начальной терапии острого ТГВ, так и в период продолженной профилактики. Кроме того, благоприятное влияние на качество жизни пациента и его приверженность проводимому лече-

нию оказывает отсутствие необходимости строгих диетических ограничений и регулярного лабораторного контроля МНО, актуальных для АВК.

В заключение следует отметить, что сегодняшний уровень оснащения лечебно-профилактических учреждений мегаполисов и региональных центров позволяет успешно проводить лечение такой сложной патологии как тромбоз глубоких вен нижних конечностей в амбулаторных условиях, для чего зачастую требуется только изменение менталитета руководителей органов здравоохранения, а также соответствующая профессиональная подготовка врачей поликлинического и амбулаторного звена. Экономическая выгода для государства при таком подходе очевидна.


ИСТОЧНИКИ

1. Heit JA. Epidemiology of venous thromboembolism. *Nat. Rev. Cardiol.*, 2015, 12: 464–474.
2. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений под ред. А.И. Кириенко. Издательство Российского Общества Хирургов, М. 2016.
3. Лобастов К.В., Баринов В.Е., Счастливцев И.В., Лаберко Л.А., Родман Г.В. Современные подходы к диагностике и терапии острого венозного тромбоза. Учебное пособие. М. 2016.
4. Kearon C, Akl E, Ornelas J et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*, 2016, 149(2): 315–352.
5. van der Hulle T., Dronkers CEA, Klok FA, Huisman MV. Recent developments in the diagnosis and treatment of pulmonary embolism. *J Intern Med*, 2016, 279: 16–29. doi: 10.1111/joim.12404.
6. Blattler W, Gerlach HE. Implementation of Outpatient Treatment of Deep-vein Thrombosis in Private Practices in Germany. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2005, 30: 319–324. doi:10.1016/j.ejvs.2005.05.001, available online at <http://www.sciencedirect.com>.
7. Kline JA, Kahler ZP, Beam DM. Outpatient treatment of low-risk venous thromboembolism with monotherapy oral anticoagulation: patient quality of life outcomes and clinician acceptance. *Patient Preference and Adherence*, 2016, 10: 561–569.
8. The EINSTEIN Investigators. Oral Rivaroxaban for Symptomatic Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*, 2010, 363: 2499–2510. DOI: 10.1056/NEJMoa1007903.
9. Prins M, Lensing A, Bauersachs R et al. Oral rivaroxaban versus standard therapy for the treatment of symptomatic venous thromboembolism: a pooled analysis of the EINSTEIN-DVT and PE randomized studies. *Thrombosis Journal*, 2013, 11(21): 1–10. <http://www.thrombosisjournal.com/content/11/1/21>.