



# Сочетанная антикоагулянтная терапия в комплексном лечении острого тромбоза глубоких вен нижних конечностей

Д.Д. Султанов, А.Д. Гаибов, Е.Л. Калмыков, М.Г. Тоиров, Н.Х. Авезова

Кафедра хирургических болезней №2 ТГМУ;

Республиканский научный центр сердечно-сосудистой хирургии

В статье проанализированы результаты обследования и лечения 72 больных с острым тромбофлебитом глубоких вен нижних конечностей.

Изучены факторы риска развития острого тромбофлебита. У 54 (75%) пациентов были выявлены различные факторы риска. Исследованием коагулограммы крови в процессе лечения изучалась эффективность антикоагулянтной терапии.

Все больные в зависимости от способа антикоагулянтной терапии были разделены на 2 группы: в первой группе (n=30) получали комбинацию гепарина и варфарина, во второй – проводилась монотерапия с гепарином.

Установлено, что при комбинации двух антикоагулянтов у большинства (n=22, 73,3%) больных достигнуто удлинение показателя активированного частичного тромбопластинового времени на 20% от нормального, тогда как во второй группе – лишь у 12 (38,7%).

Показатели международного нормализованного отношения в 1 группе были в пределах терапевтической (2,0-3,0), а во второй группе – менее 2,0. Геморрагических и тромбозэмболических осложнений, связанных с назначением антикоагулянтов, в обеих группах не было отмечено.

Комбинация двух антикоагулянтов оказалась более эффективной для достижения адекватной гипокоагуляции и регресса воспаления. Разработана схема лечения и тактика ведения больных с острым тромбофлебитом. В комплексе лечения был предложен эффективный способ паравазального введения лекарственной смеси, благотворно влияющий на течение и регресс воспалительного процесса.

Непосредственные результаты: хорошие и удовлетворительные составили 91,6%, неудовлетворительные – 8,4%. Ближайшие результаты изучались в сроках до 6 месяцев и при этом выявлено, что у 83% больных отмечались признаки реканализации тромбированных вен, лишь у 17% – хроническая окклюзия.

**Ключевые слова:** флеботромбоз, антикоагулянтная терапия

**Актуальность.** Тромбоз глубоких вен (ТГВ) нижних конечностей является довольно распространённым заболеванием и может привести к одному из наиболее опасных для жизни больного осложнений, к которому как тромбоз эмболия ветвей лёгочной артерии (ТЭЛА). Эпидемиологические данные свидетельствуют, что частота ТГВ составляет 160 на 100 000 населения, а частота ТЭЛА – 50 на 100 000 населения [1]. Согласно данным МЗ РФ, в России в 1999 году зарегистрировано 240 000 случаев острых тромбозов глубоких вен [2]. Частота ТГВ нижних конечностей у оперированных больных возрастной группы от 40 до 59 лет превышает аналогичный показатель в более молодой группе (до 40 лет) в 3,5 раза, а среди оперированных в возрасте 60 лет и старше – в 6 раз [3]. По данным разных авторов, до 85% случаев ТЭЛА

обусловлены венозным тромбозом в системе нижней полой вены [4]. При неадекватном лечении ТГВ риск ТЭЛА значительно возрастает, а по некоторым данным, на фоне адекватной терапии, ТЭЛА зарегистрирована лишь в 3,33% случаев [5].

Несмотря на широкое использование антикоагулянтной и фибринолитической терапии у 80-95% больных, перенёсших острый тромбоз, в дальнейшем развивается посттромботическая болезнь, составляющая до 28% всех заболеваний венозной системы. Около 40% больных становятся инвалидами II-III группы. По статистическим данным, после перенесённого острого тромбоза глубоких вен у пациентов от 20 до 40% случаев наступает хроническая окклюзия магистральных вен, что приводит



к развитию тяжёлой формы хронической венозной недостаточности. По данным сосудистого отделения РНЦСС и ГХ, окклюзионная форма посттромботической болезни составляет 38% [6,7]. Это, зачастую, обусловлено неадекватным лечением этих больных в разных стационарах врачами, недостаточно знакомыми со спецификой лечения данных больных.

Способы консервативного лечения венозного тромбоза, используемые в России, как и методы его контроля, за редким исключением соответствуют установкам сорокалетней давности. Прямые антикоагулянты назначают, как правило, на срок до 10-14 суток и более. Во многих случаях отсутствует адекватный лабораторный контроль, и подобную терапию проводят «вслепую» [8].

**Цель исследования:** изучение эффективности сочетанного применения антикоагулянтов прямого и непрямого действия в комплексном лечении острого тромбоза глубоких вен (ОТГВ) нижних конечностей.

**Материал и методы.** Объектом настоящего исследования явились 72 больных с острым тромбозом глубоких вен нижних конечностей, в возрасте от 25 до 84 лет. Средний возраст составил 51,0±2,2 года, мужчин было 38 (52,5%), женщин – 34 (47,5%). Большая часть пациентов (n=47; 65%) с тромбозом глубоких вен нижних конечностей приходится на долю больных средних и старших лет.

Большинство пациентов поступили в сроки до 5 суток от начала заболевания (n=57; 76,1%).

Из всех тестов коагулограмм наиболее информативными о состоянии гемостаза являются, по мнению многих авторов, АЧТВ (активированное частичное тромбопластинное время) и МНО (международное нормализованное соотношение). Поэтому для адекватности контроля антикоагулянтной терапии мы, в основном, ориентировались на эти показатели.

МНО – это отношение протромбинового времени (ПВ) пациента к ПВ нормальной плазмы. Этот показатель используется для определения эффективности терапии непрямыми антикоагулянтами [8]. В норме МНО равно 1,0.

Нами изучались следующие показатели коагулограммы крови: АЧТВ, ПВ, ПТИ, МНО, ТВ, фибриноген, коагиновое время – с помощью анализатора показателей гемостаза Миналаб-701; РФМК (растворимый фибрин мономерный комплекс) – ручным фенол-триновым методом; ПДФ (продукты деградации фибрина) – РПСМ; количество и агрегация тромбоцитов – с помощью микроскопа Leica ATC 2000; гематокрит, ВСК (время свёртываемости крови) – по Ли-Уайту, ретракция сгустка – ручным пробирочным методом.

Дуплексное сканирование проводилось на аппарате «PHILIPS SD-800» (Нидерланды) с использованием линейного датчика с частотой излучения 5; 7; 10 МГц. Исследование проводилось при поступлении больного в стационар, а также в сроки через 3 и 6 месяцев после выписки.

Нами проводился анализ развернутой коагулограммы у 61 больного из 72 пациентов с острым тромбозом глубоких вен нижних конечностей. При этом первый анализ проводился при поступлении больного в стационар с получением антикоагулянтов и антиагрегантов. В дальнейшем, для оценки эффективности назначаемых препаратов и их воздействия на основные звенья гемостаза, анализ коагулограммы повторялся на 3-4 сутки лечения и накануне выписки из стационара.

При поступлении большинства больных (92%) отмечалась гиперкоагуляция. В зависимости от объема антикоагулянтной терапии больные были разделены на 2 группы: первая группа состояла из 30 больных, которым сразу назначали антикоагулянты прямого действия, а со второго дня добавили антикоагулянты непрямого действия; во второй группе – (n=31, 50,8%) больным с первых суток назначали только антикоагулянты прямого действия. В качестве прямого антикоагулянта назначали нефракционированный гепарин из расчёта по 450 ед./кг веса больного. Из них одна доза назначалась внутривенно в составе смеси лекарств, остальные дозы в виде п/к инъекций вокруг пупка. Длительность гепаринотерапии от 5 до 7 суток с постепенным снижением дозы препарата. Из непрямых антикоагулянтов назначали варфарин в дозе 5 мг один раз в сутки.

Нами разработан способ паравазального введения лекарственной смеси. За основу этой смеси взята смесь Аскерханова. Последняя в первоначальном виде включала: 0,5% раствор новокаина, раствор гепарина, пенициллина и гидрокортизона. Данная смесь авторами была использована для лечения подкожного варикотромбоза. Нами был изменён состав смеси, который включал: 0,5% раствор новокаина (30 мл), гидрокортизон (2,0 мл), гепарин (1,0 мл), лидазу (2,0 мл).

Способ осуществляется следующим образом: на уровне бедра отмечают 3 точки (верхняя, средняя и нижняя трети) (рис. 1). В первый день смесь вводится на уровне бедра в трёх намеченных точках паравазально. При этом инъекционную иглу вводят осторожно в направлении поверхностной бедренной вены глубиной около 2 см, постоянно проверяя, во избежание случайной пункции бедренной артерии. В каждую точку вводятся 11 мл смеси. Введение смеси повторяют через 3 дня. У больных быстро купируется болевой синдром, уменьшается паравазальный инфильтрат, ускоряется артериальный кровоток в результате ликвидации спазма сосуда.



РИС. 1. ПАРАВАЗАЛЬНОЕ ВВЕДЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ СМЕСИ

Полученные данные подвергали обработке на ПК в программе MS Excel с применением методов вариационной статистики и корреляционного анализа. Для сравнения значений в группах использовали  $t$  – критерии Стьюдента. Значения считали достоверно различными при  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** В 1 группе ( $n=30$ ) гепарин назначали с момента поступления по 1 мл тыс.ед.) 6 раз в сутки подкожно, а одновременно из них – в/в в составе лекарственной смеси. Во второй группе назначали варфарин по 5 мг в сутки в 3 приема. На 3-4 сутки отмечалось стабильное состояние гипокоагуляции с удлинением времени свёртываемости по Ли-Уайту в 2-3 раза. Удлинение показателя АЧТВ на 20% от нормального было достигнуто у 22 (73,3%), т.е. у большинства больных.

Во 2 группе больных, получавших только гепарин (хотя получили достаточную дозу из расчёта 30 тыс. ед. в сутки), в течение 2-х суток стабильная гипокоагуляция не достигалась. Время свёртывания по Ли-Уайту колебалось от 3-4 до 12 мин., должное удлинение показателя АЧТВ (повышение на 15-20%) не было достигнуто даже на 3-4 сутки у большинства ( $n=19$ ; 63,3%) больных. Только лишь у 12 (38,7%) пациентов было достигнуто должное удлинение (на 20%) нормального показателя АЧТВ. При монотерапии гепарином адекватную гипокоагуляцию не достигли и другие авторы [8].

В первой группе больных отмечается удлинение АЧТВ в среднем до 49 сек., тогда как во второй группе – до 42 сек. ( $p < 0,05$ ). Это свидетельствует о преимуществе комбинации двух антикоагулянтов. Кроме того, терапевтический уровень удлинения АЧТВ в первой группе был достигнут у большинства – 22 (73,3%) больных, тогда как во второй группе – у 12 (73,3%). Динамика изменений показателя АЧТВ в

процессе лечения в обеих группах показана в виде динамики на рисунке 2.

Среди исследованных нами больных во время терапии не было случаев тромбоза лёгочной артерии. В середине лечения в обеих группах отмечается достоверное изменение показателей коагулограммы в сторону гипокоагуляции. Однако в 1 группе (с варфарином) эти изменения были более заметными. Между двумя группами показатели коагулограммы имеют достоверное различие ( $p < 0,05$ ). В конце лечения, перед выпиской, ряд показателей изменяются в сторону нормокоагуляции. Но в 1 группе (с варфарином) эти изменения менее выражены, т.е. сохраняется более стабильная гипокоагуляция.

Известно, что варфарин не оказывает влияние на свободный гепарин, тем не менее, удлинение АЧТВ в первой группе, возможно, обусловлено воздействием на два звена свёртывающей системы.

При поступлении в обеих группах МНО было на низких цифрах, в середине – в первой группе имеется удлинение этого показателя на 2,3 ед., а во второй группе – на 1,4 ед. ( $p < 0,001$ ). Удлинение МНО в первой группе обусловлено действием варфарина. Во второй группе, где был назначен только гепарин, МНО оставалось низким. Эти изменения отражены на диаграмме динамики МНО в обеих группах в процессе лечения (рис. 3). Геморрагические осложнения в процессе лечения не наблюдались.

Комплексная терапия включала: нефракционированный гепарин в/в и п/к по 5 тыс. ед. 6 раз в сутки, до 7 суток в зависимости от веса больного; ежедневное в/в введение лекарственной смеси, состоящей из реополиглукина – 400 мл, трентала – 5,0 мл, гепарина – 5 тыс.ед. и 2,0 мл 2% папаверина; из флеботоников назначали эскузан по 15 капель 3 раза в день

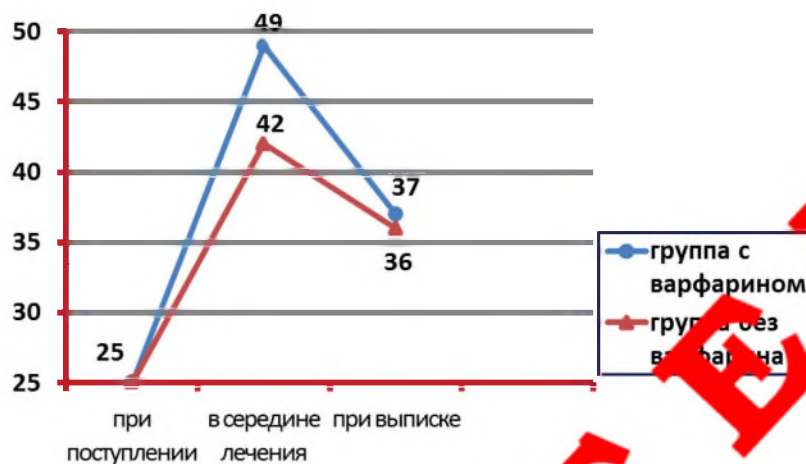


РИС. 2. ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ АЧТВ В ПРОЦЕССЕ ЛЕЧЕНИЯ В ОБЕИХ ГРУППАХ



РИС. 3. ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ МНО В ПРОЦЕССЕ ЛЕЧЕНИЯ В ОБЕИХ ГРУППАХ

и троксевазин по 1 таблетке (300 мг) 3 раза в день, в течение 10 дней; в последующем в амбулаторных условиях назначали детралекс по 1 таблетке (500 мг) 2 раза в день и сибобидиа по 1 таблетке (600 мг) 1 раз в день, в течение 1 месяца; из нестероидных противовоспалительных препаратов отдавали предпочтение циклофенаку в виде 3,0 мл (75 мг) в/м инъекций в течение 7-10 дней; местно – компрессы с мазями гелиотона по ходу сосудисто-нервного пучка по медиальной поверхности бедра, задней поверхности голени и подколенной области.

С первых суток использовали эластическое бинтование и приподнятое положение конечности на шине Белера. Контроль ССК осуществляли в динамике (при поступлении, на 3-4 день в ходе лечения и при выписке). А также перед каждой инъекцией гепарина контроль ССК осуществляли по анализу ВСК по Ли-Уайту. Обязательным компонентом комплексной терапии явилось паравазальное введение лекарственной смеси, предложенной нами, на что полу-

чена приоритетная справка на рационализаторское предложение (рац.предложение №3165/P-467 от 18.09.2007).

После выписки из стационара пациенты получали реабилитационную терапию. У 4 (5,5%) больных из 72 в разных сроках после выписки развился повторный тромбоз, по поводу чего они были вновь госпитализированы.

Непосредственные результаты лечения оценивались нами по трёхбалльной системе: хорошие, удовлетворительные, неудовлетворительные. Хорошим результатом считался тогда, когда у больного полностью исчезали боли, отёки значительно уменьшались (разница в объёме до 3-4 см), и имелось восстановление функции конечности в прежнем объёме. При дуплексном сканировании в раннем периоде отмечались признаки начинающейся реканализации или хороший коллатеральный отток по надлобковым венам и паховой области. Удовлетворительным – ког-

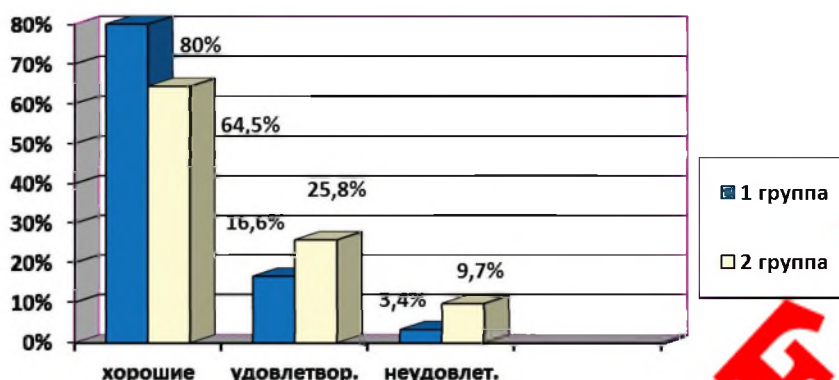


РИС. 4. НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ В ОБЕИХ ГРУППАХ

да отсутствовал болевой синдром и незначительно уменьшались отёки, увеличивающиеся при вставании и ходьбе, что приводило к частичному ограничению функции конечности. Неудовлетворительным считался результат, когда сохранялись основные симптомы: сохранялись боли, хотя их интенсивность снизилась, отёки сохранялись на исходном уровне, или отмечалось обострение тромбофлебита на фоне лечения, распространялась зона поражения тромбофлебитом.

Непосредственные результаты консервативного лечения больных с острым тромбозом глубоких вен нижних конечностей накануне выписки в зависимости от способа антикоагулянтной терапии приведены на рисунке 4.

Хорошие результаты в основном наблюдались у тех больных, которые поступали в ранние сроки и тромбоз был ограничен в пределах одного или двух сегментов. В группе больных, которые получали одновременно два антикоагулянта, у 80% отмечались хорошие результаты. Всего в этой группе положительные результаты были получены у 96,6% пациентов.

Во второй группе из 100 больных с хорошими результатами составило 64,5%, удовлетворительными – 25,8% и неудовлетворительными – 9,7%. Удовлетворительные результаты, в основном, наблюдались у тех больных, которые поступили в поздние сроки и тромбоз был обширнее. Неудовлетворительные результаты наблюдались всего у 6 (8,4%) больных в обеих группах. В группе больных, где проводилось лечение с варфарином процент хороших и удовлетворительных результатов оказался значительно выше, чем в группе без варфарина. Геморрагические осложнения, связанные с назначением двух антикоагулянтов, среди обследуемых пациентов не отмечались. Таким образом, для контроля над адекватностью антикоагулянтной терапии объективными критериями являются показатели коагулограммы: активированное частичное тромбопластиновое время и международное нормализованное соотношение

(протромбинное время пациента к протромбиновому времени нормальной плазмы). Стабильная гипокоагуляция результатов исследования свойств крови достигается при сочетанном применении гепарина и варфарина.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Богачев В.Ю. Флебология сегодня и завтра. Обзор материалов 15-го Всемирного конгресса флебологов /В.Ю. Богачев //Ангиология и сосудистая хирургия. – 2007. – Т. 13. – № 1. – С. 96-99
2. Реальная эмбологенность тромбозов вен нижних конечностей /П.Г. Швальб [и др.] //Ангиология и сосудистая хирургия. - 2004. - Т.10. - № 2. - С.81-83
3. Баешко А.А. Факторы риска тромбоза глубоких вен нижних конечностей /А.А. Баешко // Ангиология сегодня. – 2002. – № 9. – С. 9-14.
4. Савельев В.С. Тромбоэмболия лёгочной артерии / В.С. Савельев, Е.Г. Яблоков, А.И. Кириенко; М.: Медицина, 1979.- 232 с.
5. Сравнительная оценка эффективности поли- и моновалентной антитромботической терапии тромбоза глубоких вен нижних конечностей /А.А.Баешко [и др.] //Ангиология и сосудистая хирургия. – 2000. - Т.6. – № 2. – С. 67-71
6. Покровский А.В. Клиническая ангиология, руководство. В двух томах / А.В. Покровский. - Т. 2. - М.: - ОАО Издательство «Медицина», - 2004. - 696с.
7. Султанов Д.Д. Процесс реканализации в раннем периоде после перенесённого острого тромбоза глубоких вен нижних конечностей /Д.Д.Султанов, М.Г.Тоиров, М.О.Курбанова // Вестник Авиценны. -2008. - № 1. – С. 18-20
8. Кириенко А.И. Оценка эффективности гепаринов различной молекулярной массы и длительности их применения в лечении больных с острым венозным тромбозом / А.И.Кириенко, С.Г. Леонтьев, Е.Б.Петухов // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2004. - Т.10. – № 1. – С. 18-28



## Summary

# Combined anticoagulation treatment in complex therapy of acute deep vein thrombosis of the lower extremities

D.D. Sultanov, A.D. Gaibov, E.L. Kalmykov, M.G. Toirov, N.H. Avezova

*Chair of surgical diseases №2 Avicenna TSMU;*

*Republican Scientific Center of Cardiovascular Surgery MoH RT*

The article analyzes the results of examination and treatment of 60 patients with acute deep vein thrombophlebitis of the lower extremities.

In accordance with the method of anticoagulant therapy, all patients were divided into two groups: the first group (n=30) received a combination of heparin and warfarin, second - monotherapy with heparin.

It was found that in combination of two anticoagulants (n=27, 73,3%) in most of patients achieved elongation indicator activated partial thromboplastin time by 20% of normal, whereas in the second group – only in 12 (38,7%).

International indicators of normal coagulation in 1 – group were within the therapeutic ranges (2.0-3.0), while the second group – less than 2.0. Hemorrhagic and thromboembolic complications connected with prescription anticoagulants in both groups were not marked. The combination of two anticoagulants was more effective to achieve adequate and safe anticoagulation. The scheme of treatment and tactics of management patients with acute thrombophlebitis was proposed.

Immediate results of therapy and satisfactory results were 91,6% and unsatisfactory – 8,4%. The early results have been studied up to 6 months and at the same time revealed that 83,0% of the patients showed signs of recanalization of thrombosed veins, only in 17,0% – chronic occlusion.

**Key words:** phlebothrombosis, anticoagulation therapy

### АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

**Султанов Джавли Давронович** – профессор кафедры хирургических болезней №2 ТГМУ;  
Таджикистан; Душанбе, ул. Санои, 33  
E-mail: sultanov57@mail.ru