

Фармакологическая эффективность дабигатрана в комплексном лечении венозного тромбоемболизма

Б.С.СУКОВАТЫХ, О.Ф.САВЧУК, И.В.НОВИКОВА, А.В.ШУМАКОВА

A pharmacologic efficacy of the dabigatran in complex treatment of venous thromboembolism

B.S.SUKOVATIKH, O.F.SAVCHUK, I.V.NOVIKOVA, A.V.SHUMAKOVA

Курский государственный медицинский университет

Городская клиническая больница скорой медицинской помощи, г. Курск

Проведен анализ комплексного обследования и лечения 55 больных венозным тромбоемболизмом, которые были рандомизированы на 2 группы. В первую (контрольную) группу вошли 30 пациентов, которым проводилась стартовая терапия в течение 7 дней гепарином с последующим шестимесячным приемом варфарина. Вторую (исследуемую) группу составили 25 пациентов, у которых вместо варфарина применялся дабигатран этексилат. В первой группе рецидива заболевания не было. Во второй группе рецидив заболевания выявлен у 1(4%) больного вследствие резистентности к антикоагулянтной терапии и врожденной тромбофилии. Осложнения антикоагулянтной терапии развились у 20% больных в первой и у 16% – во второй группе.

Ключевые слова: венозный тромбоемболизм, лечение

An analysis of complex examination and treatment of 55 patients suffered by venous thromboembolism has been completed. All patients were randomized into two groups. The first (control) group included 30 patients. In the group treatment started with 7 day course heparin therapy followed by 6 month warfarin intake. The second (investigated) group consisted of 25 patients. For their treatment a dabigatran etaxilate was used instead of the warfarin. It was noticed that there were no recurrence of the disease in the first group. However the disease relapsed in the second group in 1(4%) patients resulted from resistancy to anticoagulation therapy and inherent thrombophilia. Complications of the anticoagulation therapy have developed in 20% of patients in the first and 16% of patients in the second group respectively.

Key words: venous thromboembolism, treatment

Острый тромбоз глубоких вен нижних конечностей и/или тромбоемболия легочной артерии (ТЭЛА) в настоящее время объединены в понятие венозный тромбоемболизм вследствие причинно-следственных связей [9].

Лечение больных тромбозами глубоких вен нижних конечностей до настоящего времени является не только медицинской, но и социальной проблемой в силу ряда негативных факторов. Во-первых, из-за огромного числа больных, страдающих этим заболеванием. Ежегодно в России регистрируется 200-250 тыс. тромбозов глубоких вен [5]. Во-вторых, из-за развития венозного тромбоемболизма – ТЭЛА, как следствия венозного тромбоза. В Европе регистрируется ежегодно около 700 тыс., а в США 2 млн. случаев ТЭЛА [8]. В-третьих, у 20-30% больных развиваются рецидивы заболевания [7], а у 40-90% больных после перенесенного тромбоза возникает новое патологическое состояние – посттромботическая болезнь [4].

Несмотря на внедрение миниинвазивных хирургических технологий профилактики и лечения венозного тромбоемболизма (эндоваскулярные вмешательства, пликация и перевязка магистральных вен нижних конечностей, тромбэктомия), основным методом лечения остается антикоагулянтная тера-

пия [1]. Проведенные ранее исследования как в нашей стране, так и за рубежом, доказали эффективность семидневной стартовой терапии гепарином в сочетании с шестимесячным лечением варфарином больных венозным тромбоемболизмом [2, 3]. Варфарин признан золотым стандартом антикоагулянтной терапии.

В последние годы в странах Западной Европы и Северной Америки для лечения и профилактики ряда тромботических состояний у больных с мерцательной аритмией и после больших ортопедических операций начали применять прямые ингибиторы тромбина, из которых наибольшее распространение получил дабигатран этексилат [6]. После приема внутрь он быстро подвергается биотрансформации с образованием активной формы, которая специфически ингибирует тромбин, находящийся не только в плазме, но и встроенный в тромб. Препарат не требует лабораторного контроля, используется в стандартных дозировках [8, 10]. В связи с этим, есть все основания предполагать эффективность применения этой субстанции у больных с венозными тромбоемболическими заболеваниями.

Сотрудники клиники приняли участие в международном исследовании RE-COVER по изучению эффективности и безопасности дабигатрана. Это ран-

домозированное исследование с двойной имитацией препарата и средства контроля в параллельных группах. В качестве препарата сравнения использован варфарин.

Цель исследования: изучить эффективность дабигатрана при лечении больных венозным тромбозом.

Материалы и методы

Нами проведен анализ комплексного обследования и лечения 55 больных венозным тромбозом, находившихся на лечении в сосудистом отделении МУЗ ГKB СМП г. Курска в 2006-2009 гг. Мужчин было 41 (74,5%), женщин – 14 (25,5%). Возраст больных колебался от 18 до 88 лет и составлял в среднем $54,2 \pm 2,0$ года. Средняя длительность заболевания до момента поступления составила $5,6 \pm 2,7$ суток. Критериями включения в исследование были: одно или двусторонний острый тромбоз глубоких вен нижних конечностей с вовлечением проксимальных вен без/или в сочетании с ТЭЛА, возраст больных старше 18 лет, длительность заболевания не более 2 недель, подписанное информированное согласие больного на участие в исследовании. Критерии исключения: ТЭЛА с нестабильной гемодинамикой, требующая немедленного проведения тромболизиса и постановки кава-фильтра; наличие противопоказаний к антикоагулянтной терапии; тяжелые сопутствующие заболевания сердца, печени и почек в стадии декомпенсации.

При поступлении больным выполнялись рутинные клинические и биохимические анализы крови и мочи, ультразвуковое ангиосканирование венозной системы нижних конечностей на аппаратах «Алоса-630» (Япония), «Ultra-mark 9» (США). Во время исследования определяли локализацию и протяженность тромбоза, характер проксимальной части тромба (флотирующий или нефлотирующий), выявляли бессимптомно протекающий тромбоз в других сосудистых бассейнах. распространенность тромботического процесса оценивали следующим образом. Тромбоз только одного сегмента глубоких вен – локальный; подколенной и поверхностной бедренной вен – распространенный; глубоких вен голени и бедра – субтотальный; глубоких вен голени, бедра и таза – тотальный.

Для исключения симптомной и асимптомной ТЭЛА всем больным при поступлении выполняли спиральную компьютерную томографию легких, а при подтверждении диагноза ТЭЛА проводили УЗИ сердца. Для исключения соматических причин заболевания больным по показаниям выполняли ФГДС, УЗИ внутренних органов брюшной полости и забрюшинного пространства.

При поступлении больным назначалась консервативная терапия: пентоксифилин 5,0 мл внутривенно на 200,0 мл физиологического раствора 1 раз в течение 10 дней, никотиновая кислота 1% – 2,0 2 раза в день внутримышечно в течение 10 суток, диклофенак на-

трия 3,0 мл внутримышечно 1 раз в день в течение 3 дней, эластическая компрессия пораженной конечности, физиопроцедуры (магнитотерапия в течение 10 дней). По технологии проведения антикоагулянтной терапии больные были разделены на две статистически однородные группы методом случайной выборки.

В первую (контрольную) группу вошли 30 больных, которым терапия проводилась следующим образом. Для предупреждения распространения тромботического процесса применяли нефракционный высокомолекулярный гепарин из расчета 450-500 ед. на кг массы тела. Средняя суточная доза гепарина для человека весом 75 кг составила 37,5 тыс. ед. и вводилась подкожно по 12,5 тыс. ед. в три приема: в 6.00, 14.00 и 20.00. Контроль системы гемостаза осуществляли 1 раз в сутки в 10.00 путем определения активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ). При проведении гепаринотерапии АЧТВ увеличивали в 2-2,5 раза до 80-110 сек. Со вторых суток больным назначали прием варфарина (антикоагулянта непрямого действия) в дозе 5 мг (2 таблетки вечером в 20.00) в течение 2 дней на фоне гепаринотерапии. На 3-й день с момента назначения варфарина определяли международное нормализационное отношение (МНО) и производили коррекцию дозы. При МНО <1,5 суточную дозу препарата повышали до 10 мг, от 1,5 до 3 – оставляли 5 мг, при МНО свыше 3,0 – больной пропускал прием препарата. В последующие дни проводили ежедневный контроль значения МНО с коррекцией дозы до оптимального достижения МНО в двух последующих измерениях в интервале от 2 до 3, после чего гепарин отменяли и назначали дабигатран в форме плацебо. При этом продолжительность гепаринотерапии составляла 5-10 суток, в среднем $7,3 \pm 0,3$ суток. Ежедневная доза варфарина при выписке больного через 2 недели была сугубо индивидуальна и колебалась от 2,5 до 12,5 мг. Антикоагулянтная терапия продолжалась в течение 6 месяцев. Контролем эффективности являлось определение МНО 1 раз в 7-10 дней в течение первого месяца. В дальнейшем при стабилизации дозы исследование МНО производили 1 раз в месяц. При выходе МНО из оптимального диапазона (от 2 до 3) коррекцию дозы варфарина производили следующим образом. При МНО менее 1,5 увеличивали недельную дозу варфарина на 15%, от 1,51 до 1,99 – на 10%. При МНО от 2,0 до 3,0 дозу оставляли прежней, от 3,01 до 4,99 – уменьшали недельную дозу на 10%. При МНО от 5,00 до 8,99 больной пропускал 2 суточных приема лекарства с уменьшением недельной дозы на 15%.

Вторую (основную) группу составили 25 пациентов, которым стартовая терапия гепарином выполнялась по аналогичной схеме в среднем в течение $7,6 \pm 2,3$ суток, но варфарин больные получали в форме плацебо и значение МНО имитировалось независимым центром. После достижения «оптимального» значения МНО от 2 до 3 назначался дабигатран этексилат по 150

мг 2 раза в день через рот, который пациент принимал в течение 6 месяцев. Лабораторный контроль за состоянием гемостаза проводили определением МНО методом имитации и в зависимости от его значения проводили коррекцию дозы плацебо варфарина. Прием дабигатрана не требовал коррекции дозы, так как его фармакологическое действие характеризуется стабильностью.

Результаты и их обсуждение

При ангиосканировании длина тромбов в глубоких венах в контрольной группе колебалась от 18 до 98 см и составляла в среднем $59,4 \pm 19,9$ см, а в основной группе – от 12 до 87 см (в среднем $59,7 \pm 20,4$ см). У пациентов преобладали тромбозы бедренной вены в сочетании с поражением подколенной и вен голени. Данная локализация выявлена у 15 (50,41%) больных контрольной и у 13 (52%) основной групп. На втором месте находятся тромбозы подвздошной вены в сочетании с бедренной, подколенной и венами голени. Этот вариант обнаружен у 6 (20%) больных контрольной и у 5 (20%) основной групп. Лишь в единичных случаях выявлены тромбозы в одном анатомическом сегменте: подколенной, бедренной и подвздошной венах одинаково в обеих группах больных. Распределение больных по протяженности тромбоза глубоких вен представлено в табл. 1.

Из таблицы видно, что наиболее часто у больных имел место распространенный, а затем субтотальный тромбоз глубоких вен. Локальный тромбоз мало нарушал венозную гемодинамику и клинически проявлялся легкой, распространенный и субтотальный тромбоз – средней, а тотальный тромбоз – тяжелой степенью острой венозной недостаточности.

По данным ультразвукового ангиосканирования в первой (контрольной) группе у 29 (96,7%) больных тромб был фиксирован к стенке вены, а у 1 (3,3%) отмечена флотация верхушки тромба. При изучении характера тромботического процесса в основной группе установлено, что у 23 (92%) больных процесс носил окклюзионный, нефлотирующий характер. Лишь у 2 (8%) пациентов отмечена флотация проксимальной части тромба. Вероятность развития ТЭЛА обнаружена у 3 (5,5%) больных с распространенным характером тромботического процесса. Флотирующий тромб находился в бедренной вене. Во всех случаях длина свободной части тромба не превышала 4 см. В течение

первых трех суток после начала антикоагулянтной терапии верхушка тромба фиксировалась к стенке вены, что подтверждено данными контрольных ультразвуковых исследований. При динамическом ультразвуковом контроле роста тромба в процессе лечения не зарегистрировано ни у одного больного.

При спиральной компьютерной томографии легких в день поступления ТЭЛА выявлена у 6 (10,9%) больных – по три в каждой группе. В контрольной группе асимптомный изолированный пристеночный тромбоз основного ствола легочной артерии обнаружен у 2 пациентов. В одном случае тромбоз из основного ствола распространялся на сегментарные артерии и клинически проявлялся инфаркт-пневмонией.

В исследуемой группе у 2 пациентов отмечен пристеночный тромбоз основного ствола легочной артерии с распространением на сегментарные и субсегментарные артерии, что проявлялось симптомами инфаркт-пневмонии. У одного пациента этой группы выявлен асимптомный изолированный пристеночный тромбоз основного ствола легочной артерии. Следует подчеркнуть, что все случаи ТЭЛА развились у пациентов до поступления в стационар, а рецидива эпизодов ТЭЛА не зарегистрировано в процессе стационарного лечения.

Рецидив заболевания (обнаружение тромба в других, ранее не вовлеченных в тромботический процесс венах с развитием ТЭЛА) обнаружен у 1 (4%) больного основной группы. На момент рандомизации данный пациент имел локальный тромбоз подколенной вены. Во время амбулаторного лечения у больного возникла ТЭЛА. Через 1 месяц при проведении контрольных ультразвуковых исследований тромбы обнаружены в венах голени, подколенной, бедренной и подвздошной венах. Больной повторно госпитализирован, переведен на прием варфарина. Несмотря на адекватную антикоагулянтную терапию, у пациента возник тромбоз глубоких вен контрлатеральной конечности, сопровождающийся эпизодом ТЭЛА. При тщательном дополнительном обследовании выявлена резистентность к антикоагулянтной терапии вследствие врожденной тромбофилии. Состояние тромбированных вен изучалось через 6 месяцев после окончания лечения при помощи ультразвукового ангиосканирования. Результаты ультразвукового ангиосканирования представлены в таблице 2. Из таблицы 2 видно, что у 1/3 больных как в контрольной, так и в исследуемой группах не

Таблица 1

Протяженность тромбоза глубоких вен нижних конечностей

Протяженность тромбоза	Группа больных			
	Контрольная		Основная	
	Абс	%	Абс	%
Локальный	3	10	3	12
Распространенный	10	33,3	9	36
Субтотальный	9	30	9	36
Тотальный	8	26,7	4	16

удалось восстановить просвет вен, а у 70% наступила полная или частичная реканализация. На первом месте по активности восстановления просвета находятся вены голени, на втором – подколенная, на третьем – бедренная и на четвертом – подвздошная вены, как в контрольной, так и в основной группах больных. Дабигатран как и варфарин ускоряет процессы реканализации тромбированных глубоких вен.

Нежелательные явления антикоагулянтной терапии представлены в табл. 3.

Различные осложнения антикоагулянтной терапии зарегистрированы у 10 (18,2%) больных. Из таблицы видно, что безопасность антикоагулянтной терапии была одинаковой в обеих группах больных. Наиболее часто нежелательные эффекты проявлялись развитием внутренних кровотечений, которые обнаружены у 8 (14,5%) пациентов. При этом в 7 (12,8%) случаях они не были клинически значимыми (не требовали госпитализации и проведения коагулянтной терапии), а устранялись путем коррекции дозы антикоагулянта. Лишь у 1 (1,8%) больного во время приема варфарина развилось массивное кровотечение из острой язвы желудка и антикоагулянтная терапия была прекращена. У 2 (3,8%) пациентов, по одному в каждой группе, в процессе лечения выявлено стойкое повышение уровня печеночных проб (АЛТ, АСТ) более, чем в 3 раза, и этим пациентам антикоагулянтная терапия была прекращена.

Таким образом, анализ проведенных исследований показал, что в настоящее время традиционные лабораторные показатели системы гемостаза – время кровотечения и протромбиновый индекс (ПТИ)

не должны применяться в качестве контроля эффективности антикоагулянтной терапии. Время кровотечения не выявляет нарушений коагуляционного гемостаза и не отражает состояние системы в целом. Расчет ПТИ ошибочен и не допустим, поскольку в нем не учитываются данные об активности используемого тромбопластина и индекса его чувствительности, что может приводить к грубым ошибкам при контроле за антикоагулянтной терапией. В соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения для достижения точного контроля при лечении антикоагулянтами и обеспечения сравнимости межлабораторных данных терапию следует проводить под контролем АЧТВ и МНО. АЧТВ позволяет оценить внутренний путь свертывания крови (факторы свертывания XII, XI, IX, VIII) и факторы общего пути (X, V, II, I). Помимо диагностики нарушений гемостаза метод должен широко применяться для контроля за адекватностью доз гепаринотерапии. АЧТВ можно определить в любой больничной лаборатории и норма его колеблется от 28 до 45 секунд, в зависимости от применяющихся в данной лаборатории реактивов.

МНО = (ПВ больного/ ПВ нормальной стандартной плазмы) x МИЧ

ПВ – протромбиновое время – позволяет оценить внешний путь свертывания крови (фактор VII) и факторы общего пути (X, V, II, I). Определение ПВ широко используется для контроля доз при назначении непрямых антикоагулянтов. Нормальный диапазон составляет 10-14 секунд.

МИЧ – международный индекс чувствительности, соотносящий чувствительность используемого

Таблица 2

Состояние глубоких тромбированных вен после окончания лечения

Состояние глубоких вен	Группа больных			
	Контрольная		Основная	
	Абс.	%	Абс.	%
Полная реканализация	14	46,7	7	28
Частичная реканализация	6	20	10	40
Окклюзия	10	33,3	8	32

Таблица 3

Осложнения антикоагулянтной терапии

Виды осложнений	Группы больных (n=55)			
	Контрольная		Основная	
	Абс.	%	Абс.	%
Носовое кровотечение	2	6,7	-	-
Желудочное кровотечение	1	3,3	-	-
Маточное кровотечение	1	3,3	1	4
Субконъюнктивальное кровотечение	1	3,3	-	-
Мочевое кровотечение	-	-	1	4
Прямокишечное кровотечение	-	-	1	4
Повышение уровня печеночных ферментов более чем 3 раза	1	3,3	1	4
Всего	6	20	4	16

тромбопластина данной лаборатории к международному стандарту. Нормальное МНО варьирует в пределах 0,7-1,1.

Раннее назначение современных высокоэффективных непрямых антикоагулянтов и применение новых лабораторных методов контроля эффективности лечения у больных с тромбозами глубоких вен позволяет ускорить процесс фиксации верхушки тромба к стенке вены, избежать рецидива заболевания тромботического процесса и снизить вероятность развития посттромботической болезни. Терапия варфарином достаточно сложна из-за трудностей подбора дозы, необходимости постоянного контроля системы гемостаза, достаточно узкого терапевтического окна, отсроченного начала действия, кумулятивного эффекта, наличия значительного количества противопоказаний. По эффективности дабигатран этексилат не уступает варфарину. Оба препарата в одинаковой степени предупреждают рецидив заболевания и имеют равный

уровень безопасности лечения. Вместе с тем, дабигатран этексилат обладает рядом преимуществ: имеет предсказуемый антикоагулянтный эффект, не требует контроля системы гемостаза, подбора дозы, используется в стандартных дозировках. действие препарата начинается немедленно и также быстро прекращается, эффективность не зависит от характера питания и сопутствующего приема лекарственных средств.

Выводы

1. У больных венозным тромбозом дабигатран этексилат в дозах 150 мг 2 раза в день в течение 6 месяцев эффективно предупреждает рост тромба, рецидив заболевания и ускоряет процессы реканализации тромбированных вен.

2. Терапия дабигатран этексилатом не требует подбора дозы, контроля за состоянием гемостаза, не повышает уровень специфических осложнений и может применяться в широкой клинической практике.

Список литературы

1. Гинзбург В., Гринберг Г., Майзлер О., Сандро Г. Регионарная тромболитическая терапия проксимального (подвздошно-бедренного) венозного тромбоза. Вестник экспериментальной и клинической хирургии 2009; 2: 2: 116-121.
2. Затевахин И.И., Цициашвили М.Ш., Мишнев А.Д., Трусов О.А., Матюшкин А.В. Послеоперационные венозные тромбозы: насколько реальна угроза? Ангиология и сосудистая хирургия 2002; 1: 17-21.
3. Кириенко А.И., Леонтьев С.Г., Лебедев И.С., Селиверстов Е.И. Профилактика венозных тромбозов и тромбоэмболий в хирургической клинике. Consilium medicum 2006; 7: 78-80.
4. Покровский А.В. Клиническая ангиология. М.: Медицина 2004; 2: 888.
5. Савельев В.С. Флебология. М.: Медицина 2001; 664.
6. Сапелкин С.В. XVI Всемирный конгресс международного союза флебологов – обзор материалов конгресса. Ангиология и сосудистая хирургия 2009; 4: 81-85.
7. Шевченко Ю.Л., Стойко Ю.М., Лыткин М.И. Основы клинической флебологии. М.: Медицина 2005; 348.
8. Eriksson B.I., Dahl O.E., Rosencher N. et al. Dabigatran etexilate compared with enoxaparin for the extended prevention of venous thromboembolism following total hip replacement. Lancet. 2007; 370: 949-956.
9. Geerts W.H., Pieno G.F., Heit J.A. et al. Prevention of Venous thromboembolism: The Seventh ACCP Conference on antithrombotic Thrombolytic therapy. Chest. 2004; 126: 335-400.
10. Stangier J., Rathgen K., Staehle H. et al. The pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of dabigatran etexilate, a new oral direct thrombin inhibitor, in healthy male subjects. Br J Clin Pharmacol. 2007; 64:292-303.

Поступила 04.07.2010 г.

Информация об авторах

1. Суковатых Борис Семенович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей хирургии Курского государственного медицинского университета; e-mail: kaf.obsh_hir@kurskmed.com
2. Савчук Ольга Федоровна – врач-хирург сосудистого отделения городской клинической больницы скорой медицинской помощи г. Курска; e-mail: kaf.obsh_hir@kurskmed.com
3. Новикова Инна Васильевна – врач-лаборант городской клинической больницы скорой медицинской помощи г. Курска; e-mail: kaf.obsh_hir@kurskmed.com
4. Шумакова Алла Васильевна – врач-лаборант городской клинической больницы скорой медицинской помощи г. Курска; e-mail: kaf.obsh_hir@kurskmed.com