

# РЕЗУЛЬТАТЫ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ ИНГИБИТОРАМИ XА ФАКТОРА СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ ПРИ ТРОМБОЗАХ ГЛУБОКИХ ВЕН НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКИХ ОБЛИТЕРИРУЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ АРТЕРИЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ У ЛИЦ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

Суковатых Б.С.\*<sup>1</sup>, Суковатых М.Б.<sup>1</sup>, Григорьян А.Ю.<sup>1</sup>, Гордов М.Ю.<sup>2</sup>

DOI: 10.25881/20728255\_2023\_19\_1\_14

<sup>1</sup> ФГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет», Курск

<sup>2</sup> ОБУЗ «Курская городская клиническая больница скорой медицинской помощи», Курск

**Резюме.** Цель — сравнить эффективность и безопасность ривароксабана и апиксабана при лечении тромбозов глубоких вен нижних конечностей у лиц пожилого и старческого возраста, страдающих хроническими облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей.

Материалы и методы. Ретроспективным путем изучены результаты лечения 60 больных пожилого и старческого возраста, страдающих облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей, у которых развился тромбоз глубоких вен. Пациенты были разделены на 2 статистически однородные группы по 30 человек в каждой. Межгрупповым отличием являлся выбор препарата для длительной антикоагулянтной терапии. В первой группе антикоагулянтная терапия проводилась апиксабаном, а во второй — ривароксабаном. Результаты лечения оценивали через один год путем контрольного ультразвукового и клинического исследования для определения степени восстановления просвета глубоких вен и выраженности нарушений венозного оттока. Регистрировали частоту геморрагического синдрома.

Результаты. Через один год эффективная реканализация (полная+частичная) в первой группе произошла у 24 (80%), а во второй — у 29 (96,7%), развилась окклюзия соответственно у 6 (20%) и 1 (3,3%) пациентов. Хорошие однолетние клинические результаты (степень нарушения слабая или отсутствует) зарегистрированы в первой группе — у 18 (60%), а во второй группе — у 24 (80%) больных. Плохие результаты (степень нарушения средняя и сильная) обнаружены в первой группе — у 12 (40%), а во второй группе — у 6 (20%) пациентов. Геморрагические осложнения антикоагулянтной терапии развились — у 8 (13,2%) больных поровну в обеих группах.

Заключение. По эффективности ривароксабан превосходит апиксабан, а по безопасности различий между препаратами нет.

**Ключевые слова:** тромбоз, глубокие вены, облитерирующий атеросклероз артерий, нижние конечности, апиксабан, ривароксабан.

## Введение

Наиболее часто тромбоз глубоких вен развивается у лиц пожилого (старше 60 лет) и старческого возраста (старше 75 лет) Большинство пациентов в этом возрасте страдают мультифокальным атеросклерозом, с поражением артерий нижних конечностей, что является одним из факторов риска тромбоза глубоких вен [1]. Несмотря на развитие флебологии в последние годы, не потеряло свою актуальность лечение тромбозов глубоких вен (ТГВ), что обусловлено непрерывным ростом венозных

## THE RESULTS OF ANTICOAGULANT THERAPY WITH INHIBITORS OF THE X FACTOR OF COAGULATION OF DEEP VEIN THROMBOSIS AGAINST THE BACKGROUND OF CHRONIC OBLITERATING DISEASES OF THE ARTERIES OF THE LOWER EXTREMITIES IN THE ELDERLY AND SENILE

Sukovatykh B.S.\*<sup>1</sup>, Sukovatykh M.B.<sup>1</sup>, Grigoryan A.Y.<sup>1</sup>, Gordov M.Y.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Kursk State Medical University, Kursk

<sup>2</sup> Kursk City Clinical Hospital of Emergency Medical Care, Kursk

**Abstract.** The aim is to compare the efficacy and safety of rivaroxaban and apixaban in the treatment of deep vein thrombosis of the lower extremities in elderly and senile people suffering from chronic obliterating atherosclerosis of the arteries of the lower extremities.

Materials and methods. The results of treatment of 60 elderly and senile patients suffering from obliterating atherosclerosis of the arteries of the lower extremities, who developed deep vein thrombosis, were retrospectively studied. The patients were divided into 2 statistically homogeneous groups of 30 people each. The intergroup difference was the choice of the drug for long-term anticoagulant therapy. In the first group, anticoagulant therapy was performed with apixaban, and in the second group with rivaroxaban. The results of treatment were evaluated after one year by a control ultrasound and clinical examination to determine the degree of restoration of the deep vein lumen and the severity of venous outflow disorders. The frequency of hemorrhagic syndrome was recorded.

Results. After one year, effective recanalization (complete +partial) in the first group occurred in 24 (80%), and in the second — in 29 (96.7%), occlusion developed in 6 (20%) and 1 (3.3%) patients, respectively. Good one-year clinical results (degree of impairment is weak or absent) 18 (60%) patients were registered in the first group, and 24 (80%) patients in the second group. Poor results (the degree of impairment is medium and severe) were found in the first group of 12 (40%) and in the second group - in 6 (20%) patients. Hemorrhagic complications of anticoagulant therapy developed in 8 (13.2%) patients equally in both groups.

Conclusion. Rivaroxaban is more effective than apixaban, and there are no differences between the drugs in terms of safety.

**Keywords:** thrombosis, deep veins, obliterating atherosclerosis of the arteries, lower extremities, apixaban, rivaroxaban.

тромбоэмболических осложнений. Консервативная терапия остается краеугольным камнем лечения этого заболевания. Основными лекарственными средствами консервативной терапии являются новые прямые пероральные ингибиторы XА фактора свертывания крови: ривароксабан и апиксабан [2].

Ривароксабан (коммерческое название Прадакса) и апиксабан (коммерческое название Эликвис) назначают без стартовой терапии гепарином с длительностью лечения в течение трех или шести месяцев в зависимости

\* e-mail: SukovatykhBS@kursksmu.net

от динамики течения заболевания. Эффективности и безопасности ингибиторов ХА фактора свертывания крови при лечении венозных тромбозов посвящены многочисленные исследования [3; 4]. Основным антикоагулянтом в профилактике и лечении артериальных тромбозов является ривароксабан [5].

Принято считать, что эффективность и безопасность этих препаратов одинакова. Поэтому к их назначению врачи подходят эмпирически: одни более склонны назначать апиксабан, другие ривароксабан. Поэтому представляет интерес сравнить у этой группы больных эффективность и безопасность ривароксабана и апиксабана для определения оптимального варианта антикоагулянтной терапии больных ТГВ на фоне облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей.

### Цель исследования

Сравнить эффективность и безопасность ривароксабана и апиксабана при лечении ТГВ нижних конечностей у лиц пожилого и старческого возраста, страдающих облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей.

### Материалы и методы

В исследовании включено 60 больных ТГВ нижних конечностей, находившихся на лечении в отделении сосудистой хирургии больницы скорой медицинской помощи г. Курска в 2017–2019 гг. Мужчин было 48 (80%), женщин — 12 (20%). Возраст больных колебался от 61 до 78 лет и составил в среднем  $68,4 \pm 6,2$  года, при средней длительности заболевания  $5,5 \pm 1,3$  суток. В исследование включены больные обоюбого пола, пожилого и старческого возраста со сроками развития ТГВ до 14 суток с сопутствующим атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей, без тяжелых соматических заболеваний, препятствующих проведению антикоагулянтной терапии и без развития тромбоземболии легкой артерии.

Образованы 2 группы больных по 30 человек в каждой в зависимости от выбора препарата для антикоагулянтной терапии. Первую группу составили пациенты, которым антикоагулянтная терапия проводилась при помощи апиксабана. Последний назначался по 10 мг 2 раза в течение 7 суток, затем по 5 мг 2 раза в день в течение 3 месяцев у больных с дистальным ТГВ и в течение 6 месяцев с проксимальным. Во вторую группу вошли 30 пациентов, которым проводилось лечение ривароксабаном: по 15 мг 2 раза в сутки в течение трех недель, затем по 10 мг 2 раза в сутки в течение трех или шести месяцев в зависимости от вида ТГВ.

Кроме антикоагулянтной терапии больным назначали венотоники (детралекс), средства, улучшающие микроциркуляцию (пентоксифиллин), дезагреганты (аспирин), облучение магнитным полем, эластическую компрессию конечности. Больные продолжали прием ранее назначенных препаратов для лечения хронических

Табл. 1. Клинико-демографическая характеристика больных

Характеристика	1 группа (n = 30)		2 группа (n = 30)		P
	Абс.	%	Абс.	%	
<b>Пол</b>					
Мужской	25	83,3	23	76,7	0,52
Женский	5	16,7	7	23,3	0,52
<b>Возраст, годы</b>					
пожилой (60–75 лет)	24	80	25	83,3	0,74
старческий (76–90 лет)	6	20	5	16,7	0,74
<b>Стеноз/окклюзия артериального сегмента</b>					
Аорто-бедренного	5	16,7	6	20	0,74
Бедренно-подколенного	18	60	17	56,7	0,79
Голеностопного	7	23,3	7	23,3	1,00
<b>Стадии ишемии</b>					
IIБ	26	86,7	25	83,3	0,72
III	4	13,3	5	16,7	0,72
<b>Соматическая патология</b>					
Гипертоническая болезнь	20	66,7	23	76,7	0,39
Ишемическая болезнь сердца	27	90	29	96,7	0,30
Сахарный диабет	8	26,7	8	26,7	1,00
Цереброваскулярная болезнь	19	63,3	17	56,7	0,60

облитерирующих заболеваний артерий, ИБС, гипертонической болезни, церебрального атеросклероза, сахарного диабета.

Клинико-демографическая характеристика больных представлена в таблице 1.

В исследовании преобладали лица мужского возраста, пожилого возраста с атеросклеротическим поражением артериального русла нижних конечностей, из которых наиболее часто встречалось поражение бедренно-подколенного сегмента. Преимущественно у больных была IIБ стадии хронической артериальной ишемии. Из сопутствующих заболеваний на первом месте находилась ИБС, на втором — артериальная гипертония, на третьем — цереброваскулярная болезнь. Критической ишемии конечностей не было ни у одного больного.

Диагностика и лечение ТГВ проводилась в соответствии с Российскими клиническими рекомендациями по профилактике, диагностике и лечению венозных тромбоземболических осложнений (ВТЭО) [6].

Во время лечения регистрировали частоту проявлений геморрагического синдрома. Результаты лечения оценивали через 1 год по степени проходимости глубоких вен и выраженности нарушения венозного оттока по шкале Villalta [7].

Статистическую обработку проводили с помощью пакета Microsoft Excel 2010 и критерия согласия Пирсона ( $\chi^2$ ). Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

### Результаты

Виды ТГВ нижних конечностей представлены в таблице 2.

Дистальный ТГВ ниже щели коленного сустава обнаружен у 24(40%): берцовых и подколенной вен — у 10 (16,7%), берцовых и суральных — у 9 (15%), только берцовых — у 5(8,3%) больных. Проксимальный

Табл. 2. Виды ТГВ

Вид тромбоза	Группа 1 (n = 30)		Группа 2 (n = 30)		P
	n	%	n	%	
Дистальный	11	36,3	13	43,3	0,60
Проксимальный	19	63,3	17	56,7	0,60

ТГВ выше щели коленного сустава выявлен у 36(60%): бедренной и подколенной вен — у 23 (38,3%), подвздошной и бедренной — у 13 (21,7%).

Небольшая флотация верхушки тромба обнаружена у 6 (10%) больных с проксимальными ТГВ поровну в обеих группах. Длина флотации составляла  $1,9 \pm 0,2$  см. На фоне антикоагулянтной терапии произошла фиксация тромба к стенке вены. Кава-фильтр не устанавливался. Случаев тромбоэмболии легочной артерии и летальных исходов не было.

Прогрессирование заболевания обнаружено в 2 (6,7%) случаях в первой группе. На фоне приема апиксабана на 5 сутки при наличии тромбоза бедренной и подколенной развился тромбоз подвздошной вены с клиническими проявлениями белой флегмазии. Больным была проведена пятидневная терапия гепарином до снижения интенсивности болевого и отека синдромов, а затем их перевели на таблетированный прием апиксабана. Дальнейшего распространения тромботического процесса не произошло. Во второй группе прогрессирования заболевания не было. Рецидива тромботического процесса на амбулаторном этапе лечения не зарегистрировано. Частота проявлений геморрагического синдрома представлена в таблице 3.

Геморрагический синдром развился у 8 (13,3%) больных по 4 случаев в каждой группе. Он проявлялся кожными, ротоглоточными и глазными геморрагиями, которые были небольшие по объему. Геморрагический синдром возникал в первые 7 суток при назначении начальных доз апиксабана по 10 мг 2 раза и ривароксабана по 15 мг 2 в сутки. При развитии кровотечения пациент прекращал прием антикоагулянта, а после ликвидации клинических проявлений геморрагий больные были переведены на прием апиксабана по 5 мг 2 раза, а ривароксабана по 10 мг 2 раза в сутки. Геморрагические осложнения не рецидивировали.

Распределение больных по степени проходимости венозной системы нижних конечностей на момент окончания лечения представлено в таблице 4.

Полная реканализация в обеих группах произошла у 24(40%), частичная — у 29 (48,3%), развилась окклюзия — у 7 (11,7%) больных. Эффективная реканализация (полная+частичная) в первой группе произошла у 24 (80%), а во второй — у 29 (96,7%) пациентов. У больных в первой группе окклюзия развилась в 6 раз чаще, чем во второй. Распределение больных по клиническим результатам выраженности нарушений венозного оттока представлено в таблице 5.

Табл. 3. Частота геморрагического синдрома

Виды синдрома	Группа 1 (n = 30)		Группа 2 (n = 30)		P
	n	%	n	%	
Кожные геморрагии	1	3,3	1	3,3	1,00
Носовое кровотечение	1	3,3	1	3,3	1,00
Кровоточивость десен	1	3,3	1	3,3	1,00
Субкожно-интравенальное кровоизлияние	1	3,3	1	3,3	1,00
Всего	4	13,2	4	13,2	1,00

Табл. 4. Степень проходимости глубоких вен

Степень проходимости	Группа 1 (n = 30)		Группа 2 (n = 30)		P
	n	%	n	%	
Полная	11	36,7	13	43,3	0,26
Частичная	13	43,3	16	53,3	0,39
Окклюзия	6	20	1	3,3	0,04

Табл. 5. Степень нарушения венозного оттока

Степень нарушения	Группа 1 (n = 30)		Группа 2 (n = 30)		P
	n	%	n	%	
Отсутствует	11	36,7	13	43,3	0,60
Слабая	7	23,3	11	36,7	0,26
Средняя	6	20	5	16,7	0,74
Сильная	6	20	1	3,3	0,04

При полном восстановлении проходимости глубоких вен клинических нарушений венозного оттока не выявлено у 24 (40%) пациентов. Легкая степень нарушения венозного оттока обнаружена у 18 (30%), средняя — у 11 (18,3%), а тяжелая — у 7 (11,7%) больных.

Хорошие однолетние клинические результаты (степень нарушения слабая или отсутствует) зарегистрированы в первой группе у 18 (60%), а во второй группе — у 24 (80%) больных. Плохие результаты (степень нарушения средняя и сильная) обнаружены в первой группе у 12 (40%), а во второй группе — у 6 (20%) пациентов  $p < 0,05$  по сравнению с первой группой).

## Обсуждение

Анализ результатов проведенного исследования показал, что консервативная терапия ТГВ у лиц пожилого и старческого возраста, страдающих облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей, ингибиторами ХА фактора свертывания крови у 42 (70%) была эффективной и по прогностической шкале Villalta у них не должна развиваться посттромботическая болезнь. Лишь у 18 (30%) пациентов можно прогнозировать ее развитие. При сравнении эффективности апиксабана и ривароксабана последний оказался более эффективным: хорошие клинические результаты при его применении были на 20% выше, а плохие в 2 раза ниже, чем после лечения апиксабаном. ТГВ затрудняет венозный отток и тем самым увеличивает сопротивление микроциркуляторного

русла артериальному притоку по артериолам, который и так резко нарушен при хронических облитерирующих заболеваний артерий нижних конечностей [8]. В проведенных ранее исследованиях установлено, что ривароксабан в большом количестве экспрессируется эндотелиальными клетками в зоне микроциркуляции, предупреждает образование микротромбозов и ее дисфункцию в отличие от апиксабана, который равномерно выделяется как в микро-, так и в макроциркуляторном русле [9]. Именно это действие ривароксабана при сочетанном поражении артериального и венозного русла обуславливает его преимущество над апиксабаном. Не следует забывать, что назначение минимальных доз ривароксабана по 2,5 мг 2 раза в сутки предупреждает тромботические осложнения у больных заболеваниями периферических артерий [10]. Поэтому при развитии ТГВ на фоне хронических облитерирующих заболеваний артерий после проведения 3 или 6 месячного лечебного курса ривароксабана более удобно переходить на профилактическое пожизненное применение минимальных доз препарата, которые будут предупреждать рецидив тромботического процесса в венозном русле нижних конечностей

При сравнении безопасности препаратов нами не установлено различий. Как апиксабан так и ривароксабан при длительном приеме вызывают в небольшом количестве минимальные по объему геморрагии, которые легко корректируются уменьшением дозы препарата. Случаев развития больших кровотечений не зарегистрировано.

### Заключение

При развитии ТГВ у лиц пожилого и старческого возраста с хроническими облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей препаратом выбора для антикоагулянтной терапии является ривароксабан.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов (The authors declare no conflict of interest).**

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Galanaud J, Genty C, Sevestre M, et al. Predictive factors for concurrent deep-vein thrombosis and symptomatic venous thromboembolic recurrence in case of superficial venous thrombosis: The OPTIMEV study. *Thromb Haemost.* 2011; 105 (1): 31-39.

2. Пасечник И.Н. Использование новых оральных антикоагулянтов в хирургии. Ч.1 // *Хирургия.* — 2016. — №2. — С.72-75. [Pasechnik IN. The use of new oral anticoagulants in surgery. Part 1. *Hirurgiya.* 2016; 2: 72-75. (In Russ.)] doi: 10.17116/hirurgiya2016272-75.
3. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Агапов А.Б. Эффективность различных вариантов антикоагулянтной терапии при тромбозе глубоких вен нижних конечностей в рутинной клинической практике // *Флебология.* — 2017. — №11(1). — С.21-27. [Kalinin RE, Suchkov IA, Agapov AB. The Effectiveness of the Various Options of Anticoagulant Therapy for the Treatment of the Patients with Thrombosis of the Deep Veins of the Lower Extremities in the Routine Clinical Practice. *Flebologiya.* 2017; 1(1): 21-27. (In Russ.)] doi:10.17116/flebo201711121-27
4. Воробьева Н.М., Панченко Е.П. Апиксабан: новые возможности в лечении венозных тромбозомболических осложнений // *Новости кардиологии.* — 2015. — №2. — С.10-13. [Vorobieva NM, Panchenko EP. Arixaban: new opportunities in the treatment of venous thromboembolic complications. *Novosti kardiologii.* 2015; 2: 10-13. (In Russ.)]
5. Фокин А.А., Трейгер Г.А. Новые возможности антитромботической терапии, улучшающие прогноз у пациентов со стенозирующим атеросклерозом сонных артерий // *Ангиология и сосудистая хирургия.* — 2020. — №28(2). — С.17-21. [Fokin AA, Trejger GA. Novye vozmozhnosti antitromboticheskoy terapii, uluchshayushchie prognoz u pacientov so stenoziruyushchim aterosklerozom sonnyh arterij. *Angiologiya i sosudistaya hirurgiya.* 2020; 28(2): 17-21. (In Russ.)]
6. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозомболических осложнений (ВТЭО) // *Флебология.* — 2015. — №9(4). — С.4-52. [Russian clinical guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of venous thromboembolic complications (VTEC). *Phlebology.* 2015; 9(4): 4-52. (In Russ.)]
7. Christopher RL, Kalodiki E, Mustapha A, Geroulakos G. Validation of the Villalta scale in assessing post-thrombotic syndrome using clinical, duplex, and hemodynamic comparators *Journal of vascular surgery: Venous and lymphatic disorders.* 2014; 2(1): 8-14.
8. Chinsakchai K, Ten Duis K, Moll FL, de Borst GJ. Trends in management of phlegmasia cerulea dolens. *Vasc Endovascular Surg.* 2011; 45(1): 5-14. doi: 10.1177/1538574410388309.
9. Гельцер И.В., Смирнова О.А., Матвиенко О.Ю., Кобелянская В.А., Головина О.Г., Папаян Л.П. Особенности действия пероральных антикоагулянтов // *Сердце: журнал для практикующих врачей.* — 2015. — №14(3). — С.153-157. [Gel'cer IV., Smirnova OA, Matvienko OYU, Kobelyanskaya VA, Golovina OG, Papayan LP. Osobennosti dejstviya peroral'nyh antikoagulyantov. *Serdce: zhurnal dlya praktikuyushchih vrachej.* 2015; 14(3): 153-157. (In Russ.)]
10. Бредихин Р.А., Крепкогорский Н.В., Хайруллин Р.Н. Есть ли альтернативы двойной дезагрегантной терапии после стентирования периферических артерий? // *Ангиология и сосудистая хирургия.* — 2021. — №27(3). — С.22-27. [Bredihin RA, Krepkogorskij NV, Hajrullin RN. Est' li al'ternativy dvojnoj dezagregantnoj terapii posle stentirovaniya perefiricheskikh arterij? *Angiologiya i sosudistaya hirurgiya.* 2021; 27(3): 22-27. (In Russ.)]