

КОНТРОЛЬ ЭФФЕКТИВНОСТИ ВАРФАРИНОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С ВЕНОЗНЫМИ ТРОМБОЗАМИ В ХИРУРГИЧЕСКОМ СТАЦИОНАРЕ

* Работа была поддержана грантами РФФИ 15-34-70014 и 15-54-45036.

MONITORING THE EFFECTIVENESS OF VARFARIN TREATMENT IN PATIENTS WITH DEEP VEIN THROMBOSIS OF THE LOWER LIMBS IN HOSPITAL

*D. Vardanyan
A. Cherniakov
V. Stupin
A. Grigoriev
A. Balandina*

Annotation

Treatment of patients with deep veins thrombosis is the first holding anticoagulant therapy, including assignment heparin and other anticoagulants. The most commonly used drug group is a vitamin K antagonist warfarin. Treatment of warfarin effectively controlled by the level of INR, where he was received by the target value range from 2 to 3. The aim is to determine the suitability of a new global method of hemostasis system evaluation (Thrombodynamics test) to assess the effectiveness varfarinoterapii in patients with thrombosis of deep veins.

In total, the study included 60 patients with verified thrombosis of the deep veins of the lower extremities.

The study warfarin in patients with thrombosis of deep veins significantly increases Tlag test indicator Trombodinamcs which at INR 2 has a high positive correlation with this option and can be used in assessing the effectiveness of warfarin. Statistically significant changes in Vi, Vs and d-dimer background was not observed.

Keywords: deep vein thrombosis, anticoagulation, coagulation tests, Thrombodynamics test.

Варданян Давид Мартинович

Ассистент, Ассистент, ГБОУ ВПО Российский
Научно-Исследовательский Медицинский
Университет им. Н.И. Пирогова

Черняков Артём Викторович

К.мед.н., доцент, Ассистент, ГБОУ ВПО
Российский Научно-Исследовательский
Медицинский Университет им. Н.И. Пирогова

Ступин Виктор Александрович

Д.мед.н., профессор, Ассистент, ГБОУ ВПО
Российский Научно-Исследовательский
Медицинский Университет
им. Н.И. Пирогова Минздрава России

Григорьев Алексей Сергеевич

Ассистент, ГБОУ ВПО Российский
Научно-Исследовательский Медицинский
Университет им. Н.И. Пирогова

Баландина Анна Николаевна

К.биол.н., Высшая школа молекулярной и
экспериментальной медицины
Федеральный Научно-Клинический
Центр Детской Гематологии, Онкологии
и Иммунологии им. Дмитрия Рогачева

Аннотация

Лечение пациентов с тромбозами глубоких вен состоит в первую очередь в проведении антикоагулянтной терапии, включающей в себя назначение гепаринов и непрямых антикоагулянтов. Наиболее часто применяемым препаратом группы антагонистов витамина К является варфарин. Эффективность варфаринотерапии контролируется по уровню МНО, где его целевым значением принят диапазон от 2 до 3. Целью работы является определение возможности применения нового глобального метода оценки системы гемостаза (тест Тромбодинамика) в оценке эффективности варфаринотерапии у пациентов с тромбозами глубоких вен нижних конечностей. Всего в исследование включено 60 пациентов с верифицированным тромбозом глубоких вен нижних конечностей. По результатам исследования прием варфарина у пациентов с тромбозами глубоких вен нижних конечностей достоверно увеличивает показатель Tlag теста Тромбодинамика, который при МНО более 2 имеет высокую положительную корреляцию с этим параметром и может использоваться в оценке эффективности варфаринотерапии. Статистически значимых изменений Vi, Vs и d-димера на фоне варфаринотерапии не отмечалось.

Ключевые слова:

Тромбоз глубоких вен, антикоагулянтная терапия, показатели коагулограммы, тест Тромбодинамика.

ВВЕДЕНИЕ.

Лечение пациентов с венозными тромбозами осложненными (ВТЭО) остается одной из актуальных проблем современной медицины. Летальность на фоне ВТЭО опережает таковую при раке молочной железы, СПИДе и при ДТП вместе взятых. В Великобритании тромбоз легочной артерии (ТЭЛА) на фоне тромбоза глубоких вен (ТГВ) нижних конечностей является причиной смерти 25000–32000 пациентов в год [2]. В 10% случаев массивная ТЭЛА выявляется при вскрытии пациентов, умерших в госпиталях [1]. Общие затраты на лечение последствий ВТЭО, по данным английских источников, составляют 640 млн. в год [3]. По данным Ассоциации Флебологов России, ежегодно тромбоз глубоких вен конечностей регистрируется у 240 тыс. человек, у 40% из них выявляется ТЭЛА [7].

Лечение пациентов с тромбозами глубоких вен состоит в первую очередь в проведении антикоагулянтной терапии, включающей в себя одномоментное назначение гепаринов и непрямых антикоагулянтов [7]. Непрямые антикоагулянты влияют опосредованно, через угнетение синтеза факторов свертывания, не влияя напрямую на процесс тромбообразования. По механизму действия непрямые антикоагулянты являются антагонистами витамина К и относятся к группе производных кумарина. Наиболее часто применяемым препаратом этой группы является варфарин, относящийся к группе монокумаринов. Количество его назначений на Западе за последние 6 лет увеличилось на 45% [5]. Воздействие варфарина на систему свертывания является опосредованным и связано с блокированием прокоагуляционного эффекта жирорастворимого витамина К. Варфарин ингибирует витамин К-редуктазу и блокирует реакцию восстановления эпоксида витамина К в активную форму. При этом образуются неактивные витамин К-зависимые формы, которые носят название PIVKA-протеины (Proteins, induced in Vitamin K Absence), что приводит к снижению свертываемости крови [8, 9]. В связи с опосредованным воздействием варфарина на систему свертывания, его антикоагулянтное воздействие проявляется постепенно, достигая максимума через 36–48 ч с момента приема.

К чувствительным методам оценки эффективности непрямых антикоагулянтов относятся протромбиновое время (ПВ), протромбиновый индекс (ПТИ), протромбиновое отношение (ПО) и международное нормализованное отношение (МНО). При применении варфарина отмечается удлинение ПВ исследуемой плазмы, что приводит к уменьшению ПТИ и увеличению ПО. Однако, использование различных тромбопластинов может затруднять сопоставление результатов разных лабораторий и, соответственно, подбор и контроль эффективности непрямых антикоагулянтов. Международное нормализованное от-

ношение – современный показатель контроля и эффективности варфаринотерапии. МНО представляет собой значение протромбинового отношения, которое было рассчитано с использованием тромбопластина, международный индекс чувствительности (МИЧ) которого, согласно стандарту ВОЗ, принят за 1,0. Применение МНО сделало возможным выработать рекомендации по подбору дозы варфарина пациентам с тромбозами глубоких вен конечностей. Целевым значением МНО у таких пациентов принят диапазон от 2 до 3, при которых отмечается минимальное количество ретромбозов и низкий риск развития кровотечения [4].

В последнее время ведется поиск новых тестов, способных оценить состояние свертывающей системы крови и его изменения на фоне проводимой антикоагулянтной терапии. Одним из них является тест "Тромбодинамика", в основе которого лежит регистрация роста сгустка в плазме больного, помещенной в кювету и активируемой иммобилизованным на поверхности тканевым фактором [6]. Тест Тромбодинамика является глобальным тестом гемостаза – оценивает общее состояние плазменного гемостаза и способен выявить состояние гипер-, нормо- и гипокоагуляции на основании параметров T_{lag} (время задержки свертывания, N – 0,6–1,5 мин), V_i (начальная скорость роста сгустка, N – 38–56 мкм/мин) и V_s (стационарная скорость роста сгустка, N – 20–29 мкм/мин).

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Целью работы является определение возможности применения теста Тромбодинамика в практике и сравнение его со стандартными параметрами коагулограммы (МНО) в оценке эффективности варфаринотерапии у пациентов с тромбозами глубоких вен нижних конечностей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено проспективное обсервационное исследование оценки эффективности антикоагулянтного лечения пациентов старше 18 лет с верифицированным диагнозом тромбоза глубоких вен нижних конечностей с использованием стандартных лабораторных методов и теста Тромбодинамика, находившихся на лечении в ГКБ №15 им.О.М.Филатова в период с 2012 по 2014 года. В исследование не включались пациенты имеющие на момент госпитализации любые кровотечения, со "старыми" флеботромбозами, принимающие антикоагулянты, у которых причиной развития флеботромбоза является многократное в/в введение наркотических средств, беременные и кормящие пациентки и пациенты, предполагаемый срок жизни которых на момент решения вопроса об участии в исследовании составляет менее 6 мес.

Всего в исследование включено 60 пациентов, из них 43,3% (n=26) женщин и 56,7% (n=34) мужчин. Средний возраст составил 60,3±15,9 лет (от 24 до 87 лет). Средний срок обращения в стационар от момента начала заболевания составил 57,1±41,5 часов.

В 36,6% (n=22) случаях была выявлена причина развития заболевания: у 6 пациентов тромбоз развился в течение 3 месяцев после перенесенной хирургической операции, у 5 – на фоне травмы нижних конечностей, у 2 – при тяжелой физической нагрузке, у 3 – в результате приема гормональных препаратов, у 6 – как осложнение тромбоза поверхностных вен нижних конечностей. В 63,4% (n=38) случаев тромбоз глубоких вен нижних конечностей был признан идиопатическим. При оценке сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой патологии (ИБС, гипертоническая болезнь) выявлена у 73,3% (n=44), нарушение сердечного ритма – у 10% (n=6), сахарный диабет – у 10% (n=6), онкопатология – 8,3% (n=5) пациентов, миома матки – у 1,6% (n=1) женщин. В анамнезе у 10% (n=6) пациентов имелись указания о ранее перенесенных тромбозах глубоких вен нижних конечностей.

Всем пациентам во время пребывания в стационаре проводился стандартный объем диагностических методов, включавший в себя рентгенологическое исследование органов грудной клетки, ультразвуковое ангиосканирование вен нижних конечностей, УЗИ органов брюшной полости, при идиопатическом характере процесса для исключения онкопроцесса проводилась эзофагогастро-дуоденоскопия и ректороманоскопия. При подозрении на развитие тромбоза легочной артерии пациентам выполнялась ультразвуковая кардиография и мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки с контрастированием.

По результатам ультразвукового ангиосканирования вен нижних конечностей поражение подвздошно-кавального сегмента выявлено у 38,3% (n=23), бедренно-подколенного – у 51,6% (n=31) пациентов. Поражение вен голени отмечалось в 10,1% (n=6) случаев. Пациенты с поражением бедренно-подколенного сегмента чаще встречались во 2 группе. Флотирующий характер головки тромба более 40 мм верифицирован у 3 пациентов. У 2 пациентов был верифицирован билатеральный тромбоз глубоких вен.

Оперативное лечение выполнено 3 пациентам: 2 пациентам с флотирующим тромбозом общей бедренной вены выполнена тромбэктомия из общей бедренной вены с перевязкой бедренной вены, 1 пациенту с флотирующим тромбом бедренной вены – перевязка бедренной вены.

Антикоагулянтная терапия проводилась по стандарт-

ному протоколу. У 53,3% (n=32) пациентов применялся нефракционированный гепарин из расчета 450 ед/кг/сут, разделенный на 3 введения подкожно в сутки, у 46,7% (n=28) – низкомолекулярные гепарины подкожно в перерасчете на кг/сут под контролем анти-Ха активности плазмы. На 3 сутки начинался прием варфарина по в первоначальной дозе 5,0 мг с дальнейшей корректировкой дозы по значению МНО. При достижении целевого значения МНО в диапазоне 2–3 гепарины отменялись.

Для оценки состояния гемостаза и эффективности проводимой антикоагулянтной терапии в дизайне исследования были определены контрольные точки:

1 точка (первые 24 часа от момента поступления): до начала проведения гепаринотерапии (оценка условий включения в протокол, проведение УЗАС вен нижних конечностей, взятие клинического и биохимического анализов крови, взятие коагулограммы и анализ крови с использованием теста Тромбодинамика для оценки первоначального статуса системы свертывания крови).

2 точка (3 сутки от момента поступления): взятие коагулограммы и анализ крови с использованием теста Тромбодинамика перед началом приема варфарина на фоне продолжающейся гепаринотерапии.

3 точка (5–7 сутки от момента поступления): взятие коагулограммы и анализ крови с использованием теста Тромбодинамика для оценки эффективности и коррекции дозы препарата. В случае достижения МНО=2, терапия НФГ отменяется. В случае МНО<2 доза варфарина увеличивается по усмотрению врача. В случае МНО>3 доза варфарина уменьшается по усмотрению врача.

4 точка (8–10 сутки от момента поступления): взятие коагулограммы и анализ крови с использованием теста Тромбодинамика для оценки эффективности и коррекции дозы препарата. В случае достижения МНО=2, терапия НФГ отменяется. В случае МНО<2 доза варфарина увеличивается по усмотрению врача. В случае МНО>3 доза варфарина уменьшается по усмотрению врача.

5 точка (11–13 сутки от момента поступления): взятие коагулограммы и анализ крови с использованием теста Тромбодинамика для оценки эффективности и коррекции дозы препарата. В случае достижения МНО=2, терапия НФГ отменяется. В случае МНО<2 доза варфарина увеличивается по усмотрению врача. В случае МНО>3 доза варфарина уменьшается по усмотрению врача.

6 точка (13–14 сутки от момента поступления): взятие коагулограммы и анализ крови с использованием теста Тромбодинамика для оценки эффективности и коррекции дозы препарата. В случае достижения МНО=2, терапия НФГ отменяется. В случае МНО<2 доза варфарина увеличивается по усмотрению врача. В случае МНО>3 доза варфарина уменьшается по усмотрению врача. Также проводилось УЗАС вен нижних конечностей для оценки динамики состояния тромба.

Статистическая обработка полученных результатов исследования была проведена с использованием программы Statistica 6.0. Полученные данные были представлены в виде абсолютных и относительных частот. Непараметрические статистические критерии (точный критерий Фишера для бинарных признаков, критерий χ^2 Пирсона для порядковых данных, критерий Уилкоксона и U-тест Манна-Уитни для количественных данных) использовались для сравнительной оценки качественных и количественных данных, не имеющих нормального распределения. Оценка репрезентативности исследуемых выборок больных проводилась с использованием точного критерия Фишера (для бинарных признаков) и U-теста Манна-Уитни. Метод Спирмена применялся для выполнения корреляционного анализа. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в исследовании принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Был проведен анализ параметров свертывания крови у пациентов с тромбозами глубоких вен перед началом антикоагулянтной терапии (Точка 1). Среднее значение d-димера более чем в 4 раза превышало норму (Табл. 1). Среднее значение АЧТВ ($26,9 \pm 5,61$ сек) соответствовало состоянию нормокоагуляции. Среднее значение Vi у пациентов находилось на верхней границе зоны нормокоагуляции, а среднее значение Vs – в зоне гиперкоагуляции (Табл. 1). Средние значения МНО и Ttag находились в границах нормы (Табл. 1).

Для оценки изменений показателей коагулограммы и теста Тромбодинамика на фоне проведения гепаринотерапии были зафиксированы их значения перед началом приема варфарина в Точке 2 через 3 суток от момента поступления в стационар. Среднее значение d-димера превышало верхнюю границу нормы в 2,5 раза, но было достоверно ниже, чем перед началом антикоагулянтной терапии ($p < 0,01$) (Табл. 1). На фоне проводимой гепари-

нотерапии отмечалось достоверное снижение среднего значения показателя Vi теста Тромбодинамика до уровня нормокоагуляции ($p < 0,01$) и Vs до уровня гипокоагуляции ($p < 0,01$) (Табл. 1).

Средний уровень МНО и Ttag находились в пределах нормальных значений для пациентов, не принимающих препаратов антагонистов витамина К (Табл. 1).

В Точке 3 оценивались изменения МНО и параметров теста Тромбодинамика, регистрировались возможные осложнения антикоагулянтной терапии (кровотечения) и клинические проявления венозного тромбоза через 5–7 суток от поступления в стационар и 48–72 ч от начала приема варфарина. Среднее значение d-димера несколько снизилось по сравнению с предыдущей точкой, но это изменение является статистически недостоверным ($p = 0,283$). На фоне продолжающейся гепаринотерапии среднее значение Vi теста Тромбодинамика оставалось в пределах зоны нормокоагуляции, а Vs – в пределах зоны гипокоагуляции, достоверных изменений этих параметров по сравнению с предыдущей точкой не зафиксировано ($p = 0,315$ и $p = 0,77$). Среднее значение МНО составило $1,31 \pm 0,51$.

Пациентов с МНО менее 0,8 не отмечалось. У 71,6% ($n = 43$) больных МНО находилась в границах нормы от 0,8 до 1,25, а у 28,4% ($N = 17$) – более 1,25. Целевое значение МНО достигнуто у 6,7% ($n = 4$) пациентов, которым с этого момента была прекращена гепаринотерапия. У 91,7% ($n = 55$) больных МНО не превышало 2, из них 36 больным произведено увеличение дозы варфарина. У 1,6% ($n = 1$) пациентов зафиксировано МНО более 3, что потребовало снижения дозы варфарина и отмену введения гепаринов. Признаков наружного и внутреннего кровотечения у пациентов с МНО более 3 не зафиксировано.

Средняя доза варфарина после коррекции составила 5,4 мг (минимальная доза – 2,5 мг, максимальная – 7,5 мг).

Таблица 1.

Изменения параметров коагулограммы и теста Тромбодинамика на фоне варфаринотерапии.

Показатель	Точка 1	Точка 2	Точка 3	Точка 4	Точка 5	Точка 6
Д-димер, мкг/дл	$2,15 \pm 1,55$	$1,37 \pm 1,01$	$1,17 \pm 1,02$	$1,02 \pm 0,13$	$1,15 \pm 1,06$	$1,06 \pm 1,01$
МНО	$1,26 \pm 0,15$	$1,07 \pm 0,14$	$1,31 \pm 0,51$	$1,87 \pm 0,19$	$2,43 \pm 1,56$	$2,89 \pm 1,67$
Ttag, мин	$1,04 \pm 0,11$	$0,94 \pm 0,22$	$1,19 \pm 0,7$	$1,35 \pm 0,13$	$1,58 \pm 0,74$	$1,87 \pm 1,13$
Vi, мкм/мин	$56,87 \pm 6,44$	$39,67 \pm 17,29$	$42,82 \pm 16,87$	$41,53 \pm 2,22$	$44,68 \pm 15,64$	$48,85 \pm 13,14$
Vs, мкм/мин	$30,44 \pm 6,51$	$16,96 \pm 7,65$	$16,53 \pm 8,48$	$16,43 \pm 1,19$	$20,19 \pm 8,69$	$22,82 \pm 5,69$

Среднее значение Птаг составило $1,19 \pm 0,7$ мин. Пациентов с Птаг менее 0,6 мин не встречалось. У 78,3% ($n=47$) больных Птаг находился в пределах нормальных границ от 0,6 мин до 1,5 мин, а у 21,7% ($n=13$) – более 1,5 мин.

У 5 пациентов со значением МНО более 2, Птаг зафиксирован на уровне более 1,5 мин. При этом у 10 пациентов с Птаг более 1,5 мин МНО зафиксировано ниже значения 2.

У 28,3% ($n=17$) пациентов на фоне проводимой терапии отмечалось уменьшение болевого синдрома и отека пораженной конечности.

В Точке 4 проводилась оценка эффективности варфаринотерапии, коррекция дозы препарата, оценивались клинические проявления тромбоза через 8–10 суток от поступления в стационар и 120–168 ч от начала приема варфарина. По сравнению с предыдущей точкой отмечалось незначимое снижение среднего значения d -димера ($p=0,26$) (Табл. 1). На фоне продолжающейся гепаринотерапии среднее значение Vi теста Тромбодинамика оставалось в пределах зоны нормокоагуляции, Vs – в пределах зоны гипокоагуляции, достоверных изменений этих параметров по сравнению с предыдущей точкой не зафиксировано ($p=0,56$ и $p=0,937$). (Табл. 1).

Среднее значение МНО составило $1,87 \pm 0,19$. Пациентов с МНО менее 0,8 не отмечалось. У 35% ($n=21$) больных МНО находилась в границах нормы от 0,8 до 1,25, а у 65% ($n=39$) – более 1,25. Целевое значение МНО достигнуто у 11,7% ($n=7$) пациентов, которым с этого момента была прекращена гепаринотерапия. У 80% ($n=48$) больных МНО не превышало 2, из которых 24 больным произведено увеличение дозы варфарина. У 7,3% ($n=5$) пациентов зафиксировано МНО более 3, что потребовало снижения дозы варфарина и отмену введения гепаринов. Признаков наружного и внутреннего кровотечения у пациентов с МНО более 3 не зафиксировано.

Средняя доза варфарина после коррекции составила 6,08 мг (минимальная доза – 3,75 мг, максимальная – 10 мг).

Среднее значение Птаг составило $1,35 \pm 0,13$ мин. Пациентов с Птаг менее 0,6 мин не встречалось. У 71,7% ($n=43$) больных Птаг находился в пределах нормальных границ от 0,6 мин до 1,5 мин, а у 28,3% ($n=17$) – более 1,5 мин.

У 9 пациентов со значением МНО более 2, Птаг зафиксирован на уровне 1,5 мин и выше. При этом у 17 пациентов с Птаг более 1,5 мин МНО зафиксировано ниже значения 2.

Уменьшение болевого синдрома и отека пораженной конечности на фоне проводимой терапии отмечалось у 35% ($n=21$) пациентов.

В Точке 5 проводилась оценка эффективности варфаринотерапии, коррекция дозы препарата, оценивались клинические проявления тромбоза через 11–13 суток от поступления в стационар и 192–240 ч от начала приема варфарина. На фоне проводимой терапии по сравнению с предыдущей точкой отмечалось незначительное изменение среднего значения d -димера ($p=0,348$) (Табл. 1). Среднее значение Vi теста Тромбодинамика оставалось в пределах зоны нормокоагуляции. В то же время среднее значение Vs сместилось в диапазон нормокоагуляции. (Табл. 1), что связано с отменой гепаринов 21 пациенту с МНО 2 и выше.

Среднее значение МНО достигло целевого и составило $2,43 \pm 1,56$. Пациентов с МНО менее 0,8 не отмечалось. У 20% ($n=12$) больных МНО находилась в границах нормы от 0,8 до 1,25, а у 80% ($n=48$) – более 1,25. Целевое значение МНО достигнуто у 13,4% ($n=8$) пациентов, которым с этого момента была прекращена гепаринотерапия. У 64,9% ($n=39$) больных МНО не превышало 2, из которых 8 больным произведено увеличение дозы варфарина. У 21,7% ($n=13$) пациентов зафиксировано МНО более 3, что потребовало снижения дозы варфарина и отмену введения гепаринов. При этом 4 пациентам с МНО > 4 варфарин был кратковременно отменен. Признаков наружного и внутреннего кровотечения у пациентов с МНО более 3 не зафиксировано.

Средняя доза варфарина после коррекции составила 6,05 мг (минимальная доза – 2,5 мг, максимальная – 10 мг).

Среднее значение Птаг составило $1,58 \pm 0,74$ мин. Пациентов с Птаг менее 0,6 мин не встречалось. У 43,3% ($n=26$) больных Птаг находился в пределах нормальных границ от 0,6 мин до 1,5 мин, а у 56,7% ($n=34$) – более 1,5 мин.

У 18 пациентов со значением МНО более 2, Птаг зафиксирован на уровне 1,5 мин и выше. При этом, у 8 пациентов с Птаг более 1,5 мин зафиксировано МНО ниже значения 2.

Уменьшение болевого синдрома и отека пораженной конечности на фоне проводимой терапии отмечалось у 53,3% ($n=32$) пациентов.

В Точке 6 проводилась оценка эффективности варфаринотерапии, коррекция дозы препарата, оценивались клинические проявления тромбоза и УЗАС контроль через 13–14 сутки от поступления в стационар и 264–312 ч от начала приема варфарина. На фоне проводимой те-

рапии по сравнению с предыдущей отмечалось незначимое изменение среднего значения d-димера ($p=0,635$) (Табл.1). Среднее значение Vi и Vs теста Тромбодинамика оставалось в пределах зоны нормокоагуляции (Табл.1).

Среднее значение МНО оставалось в пределах целевого и составило $2,89 \pm 1,67$. Пациентов с МНО менее 0,8 не отмечалось. У 5% ($n=3$) больных МНО находилась в границах нормы от 0,8 до 1,25, а у 95% ($n=57$) – более 1,25. Целевое значение МНО достигнуто у 80% ($n=48$) пациентов. У 13,3% ($n=8$) больных МНО не превышало 2. У 6,7% ($n=4$) пациентов зафиксировано МНО более 3, у которых не зафиксировано признаков наружного или внутреннего кровотечения.

Среднее значение Tlag составило $1,87 \pm 1,13$ мин. Пациентов с Tlag менее 0,6 мин не встречалось. У 26,7% ($n=16$) больных Tlag находился в пределах нормальных границ от 0,6 мин до 1,5 мин, а у 73,3% ($n=44$) – более 1,5 мин.

У 44 пациентов со значением МНО более 2, Tlag за-

фиксирован на уровне 1,4 мин и выше. При этом у 5 пациентов с Tlag более 1,4 мин, МНО зафиксировано ниже значения 2.

Уменьшение болевого синдрома и отека пораженной конечности на фоне проводимой терапии отмечалось у 86,6% ($n=52$) пациентов.

По данным УЗАС вен нижних конечностей у 13,3 % ($n=8$) выявлены признаки начальной реканализации. Признаков прогрессирования процесса и появления флотирующего характера головки тромба не отмечалось.

Таким образом, анализ влияния варфарина на показатели коагулограммы и теста Тромбодинамика показал закономерное повышение уровня МНО ($p<0,01$) и выявил достоверный рост Tlag ($p<0,01$) (Рис.1).

Всего для анализа изменений МНО и Tlag в Точках 1–6 взято 360 образцов крови. При этом на фоне варфаринотерапии выявлена положительная средняя корреляция между МНО и Tlag (коэффициент корреляции Спирмена составил 0,655).

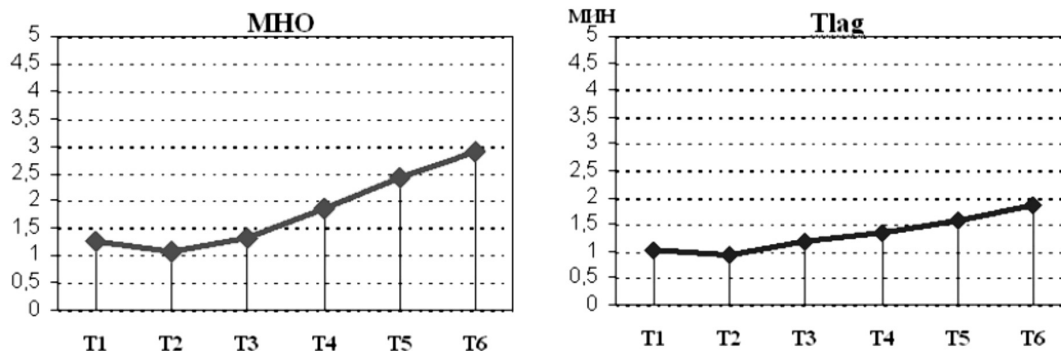


Рисунок 1. Изменения МНО и Tlag при приеме варфарина у пациентов с тромбозами глубоких вен нижних конечностей.

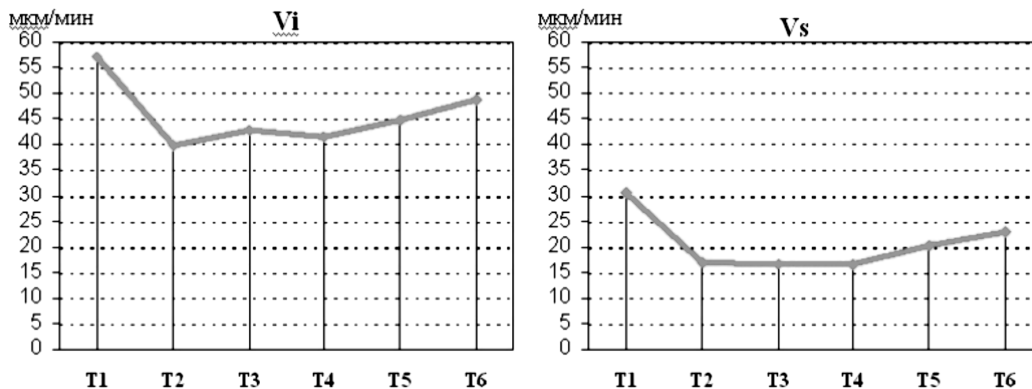


Рисунок 2. Изменения Vi и Vs при приеме варфарина (совместно с гепаринами) у пациентов с тромбозами глубоких вен нижних конечностей.

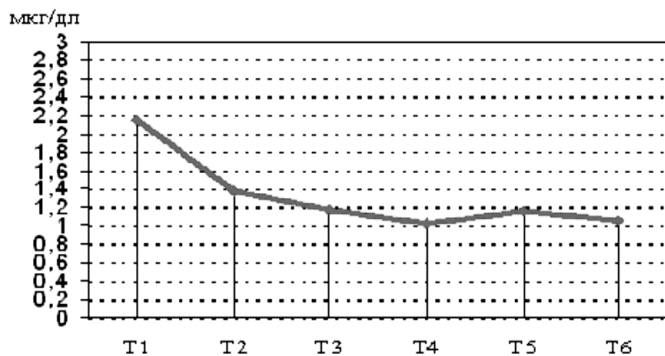


Рисунок 3. Изменения d-димера на фоне антикоагулянтной терапии у пациентов с тромбозами глубоких вен нижних конечностей.

Дальнейший анализ у пациентов с МНО более 2 выявил положительную высокую корреляцию с Ptag (коэффициент корреляции Спирмена составил 0,732).

Сочетание гепаринотерапии и варфаринотерапии в Точках 2–6 обуславливали сохранение состояния гипо- и нормокоагуляции по средним значениям V_i и V_s . Однако отмена гепаринов у пациентов с достигнутым целевым значением МНО достоверно увеличивало эти параметры (Рис.2) при сравнении их в Точке 2 и Точке 6 ($p < 0,01$).

На фоне проводимой терапии отмечается достоверное снижение уровня d-димера при сравнении в Точке 1 и Точке 6 ($p < 0,01$). При этом достоверных изменений d-димера в Точка 2–Точка6 не отмечалось ($p = 0,095$) (Рис.3).

Таким образом, прием варфарина у пациентов с тромбозами глубоких вен нижних конечностей достоверно увеличивает показатель Ptag теста Тромбодинамика, который при МНО более 2 имеет высокую положительную корреляцию с этим параметром и может использоваться в оценке эффективности варфаринотерапии. Статистически значимых изменений V_i , V_s и d-димера на фоне варфаринотерапии не отмечалось.

ЛИТЕРАТУРА

1. Goldhaber SZ, Dunn K, MacDougall RC. New onset of venous thromboembolism among hospitalized patients at Brigham and Women's Hospital is caused more often by prophylaxis failure than by withholding treatment // Chest. 2000.Vol:118.P:1680–4.
2. Goldhaber SZ. Prophylaxis of Venous Thrombosis // Curr Treat Options Cardiovasc Med.2001.Vol:3.P:225–235.
3. Hume M. Presidential address; A venous renaissance? // J. Vasc Surg.1992.Vol:15.P:947–51
4. Rose A. J., Ozonoff A., Berlowitz D. R., Henault L. E., Hylek E. M. Warfarin dose management affects INR control // J Thromb Haemost.2009.Vol:7.Issue:1.P:94–101.
5. Бокарев И.Н., Попова Л.В., Козлова Т.В.. Тромбозы и противотромботическая терапия в клинической практике. М.:МИА.2009. 511 с.
6. Воробьев А., Атауллаханов Ф., Емельяненко В., Бутылин А, Баландина А., Пантелеев М., Карамзин С., Пивоваров И., Сошитова Н.. Анализ пространственной динамики свертывания // Современные медицинские технологии.2010; №4. С. 32–37.
7. Черняков А.В., Баландина А.Н., Варданян Д.М., Овчинников С.В., Горностаев Н.И., Эштреков М.С., Абрамов И.С., Ступин В.А. Антикоагулянтная терапия у пациентов с тромбозами глубоких вен конечностей: возможности теста тромбодинамика (Материалы второй российской научно-практической конференции "Клинические и лабораторные аспекты современной гематологии") // Вестник последипломного медицинского образования. 2013.№ 3. С.48–49
8. Шифман Ф.Д. Патология физиология крови / Пер. с англ. М.:СПб.2000.С.191–282
9. Эммануэль В.Л., Гриценко В.В. Лабораторный контроль антикоагулянтной терапии у хирургических больных. Методические рекомендации. М.:СПб..2002.С.57.

© Д.М. Варданян, А.В. Черняков, В.А. Ступин, А.С. Григорьев, А.Н. Баландина, (the-harut.vip@mail.ru), Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»,

