

Р.Е. КАЛИНИН, И.А. СУЧКОВ, А.С. ПШЕННИКОВ, А.Б. АГАПОВ

## ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТОВ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЗАХ

ГБОУ ВПО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова»,  
Российская Федерация

**Цель.** Оценка эффективности и безопасности различных вариантов антикоагулянтной (АКТ) терапии при лечении пациентов с венозными тромбозами.

**Материал и методы.** Исследование включило 119 человек, сроком заболевания от 1 до 15 дней. Пациенты разделены на 3 группы: 1 группа (38 человек) получали ривароксабан, 2 группа – 42 человека получали эноксапарин натрия с последующим переходом на варфарин и 3 группа – 39 человек принимали эноксапарин натрия (7-10 дней), с последующим приемом ривароксабана. Эффективность и безопасность АКТ оценивалась по данным ультразвукового дуплексного сканирования, частоте рецидивов заболевания и геморрагических осложнений.

**Результаты.** В 1 группе на 4-5 день в 24% случаев наблюдалось увеличение длины тромба. После чего пациенты переведены на эноксапарин натрия и фиксация тромба у данной категории пациентов наблюдалась на 12 сутки. У 76% пациентов на ривароксабана верхушка тромба фиксировалась на 8-10 сутки. Давность венозного тромбоза у 4 (24%) пациентов составила более 10 дней, а у 14 пациентов (76%) не превышала 5 дней. Во 2 группе на 8-10 день верхушка тромба фиксировалась у 17 пациентов и только у 2 (5%) сохранялась флотация тромба. В 3 группе у всех пациентов верхушка тромба фиксировалась на 8-10 сутки. Через 1 месяц у пациентов на ривароксабана преобладает хорошая степень реканализации, на варфарине средняя и слабая. Из 119 пациентов у 20 (16,8%) наблюдались осложнения АКТ, из которых значимые и большие отмечены на фоне варфаринотерапии.

**Заключение.** Парентеральные антикоагулянты эффективны в фиксации флотирующих тромбов при различной давности заболевания. На амбулаторном этапе ривароксабан имеет больше преимуществ, чем варфарин в ранних сроках наступления хорошей реканализации, при меньшем числе значимых и больших геморрагических осложнений.

*Ключевые слова:* тромбоз глубоких вен, ультразвуковое дуплексное сканирование, антикоагулянтная терапия, фиксация тромба, ривароксабан, варфарин, геморрагические осложнения

**Objectives.** Evaluation of efficacy and safety of different types of anticoagulant therapy (ACT) in patients with deep venous thrombosis (DVT).

**Methods.** The study included 119 patients with the disease duration of 1 to 15 days. The patients were divided into three groups: the 1st group included patients (n=38) received rivaroxaban, the 2<sup>nd</sup> group included patients (n=42) who received sodium enoxaparin (for 7-10 days) with subsequent administration of warfarin, the 3<sup>rd</sup> group included patients (n=39) treated with sodium enoxaparin (for 7-10 days) with subsequent administration of rivaroxaban. The efficacy and safety of ACT were assessed by duplex ultrasonography, by recurrence incidence and hemorrhagic complications.

**Results.** The increase in thrombus length was observed in 24% patients in the 1<sup>st</sup> group by the 4-5<sup>th</sup> days. These patients were then treated with enoxaparin which resulted in the subsequent apex attachment to the vein wall by the 12<sup>th</sup> days.

The apex of the free-floating thrombus was attached to the vein wall by the 8-10<sup>th</sup> days in 76% of patients who received rivaroxaban. DVT duration in 4 patients (24%) did not exceed 10 days, in 14 patients (76%) it was less than 5 days. In the 2<sup>nd</sup> group the apex of the thrombus attached to the vein wall by the 8-10<sup>th</sup> day in 17 patients, while in 2 patients (5%) the free-floating thrombi were detected after more than 12 days of treatment. In group 3 the apex of the free-floating thrombus was attached to the vein wall by the 8-10<sup>th</sup> days in all patients. After 1 month of rivaroxaban treatment, the recanalization was regarded as satisfactory. Recanalization in patients treated with warfarin was considered as “moderate” or “poor”. The complications caused to anticoagulant therapy developed in 20 (16,8%) out of 119 patients. The significant and major complications were observed in warfarin group.

**Conclusion.** Parenteral administration of anticoagulants is considered to be an effective method of lysis of free-floating thrombi in patients with different disease duration. Rivaroxaban has more advantages compared with warfarin in early terms of satisfactory recanalization, and causes fewer major hemorrhagic complications.

*Keywords:* deep vein thrombosis, ultrasound duplex scanning, anticoagulant therapy, attachment of thrombus, rivaroxaban, warfarin, hemorrhagic complications

Novosti Khirurgii. 2015 Jul-Aug; Vol 23 (4): 416-423

Evaluation of Efficacy and Safety of Different Types of Anticoagulant Therapy in Venous Thrombosis

R.E. Kalinin, I.A. Suchkov, A.S. Pshennikov, A.B. Agapov

## Введение

Тромбоз глубоких вен (ТГВ) нижних конечностей — одно из наиболее распространенных острых патологических состояний венозной системы, которое проявляясь достаточно известной, но порой не выраженной клинической симптоматикой, может привести к фатальному осложнению — тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), или медленно протекающей форме хронической венозной недостаточности (ХВН). Оба варианта приводят к высоким цифрам летальности, снижению качества жизни, длительным срокам реабилитации [1, 2, 3].

По данным Российских клинических рекомендаций по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений (2010 г.) ТГВ ежегодно регистрируют от 50 до 70 случаев на 100 000 населения. ТЭЛА встречается в 35–40 случаев на 100 000 человек в год [2].

Несмотря на достаточно изученную клиническую картину заболевания, по данным В.Л. Леменева с соавт. [4] при анализе клинической и ультразвуковой картины у 206 пациентов с ТГВ, асимптомное течение встречалось у 37 (18%) пациентов, из которых у 25 (68%) привело к развитию ТЭЛА.

По данным П.Г. Швальба с соавт. [5], при тромбозах глубоких вен ТЭЛА зарегистрирована в 70% случаях, однако флотирующий характер тромбов обнаружен только в 55,56% случаях, что говорит о непредсказуемости течения заболевания.

Таким образом, в арсенале сосудистого хирурга должен быть метод диагностики, позволяющий не только проводить точное, неинвазивное, быстрое подтверждение ТГВ, но и осуществлять динамическое наблюдение за характером тромботического процесса с минимальным количеством осложнений и в соответствии с полученными результатами определять тактику ведения данной категории пациентов. Поэтому основным инструментальным методом исследования является ультразвуковое дуплексное сканирование (УЗДС) вен нижних конечностей, которое отвечает поставленным задачам и может носить не только диагностическую ценность, но и определять эффективность проводимого лечения.

Основой лечения пациентов с ТГВ, в том числе и бессимптомного, является антикоагулянтная терапия (АКТ), которая должна быть назначена уже при его подозрении, до инструментального подтверждения диагноза [2].

Многие десятилетия основным вариантом

АКТ являлось использование схемы парентеральных гепаринов с последующим переходом на варфарин, которая твердо зарекомендовала себя как стандарт антикоагуляции. Однако, эффективность применения данной схемы зависит с одной стороны от приверженности пациента контролировать уровень МНО, с другой — высокой чувствительностью препарата к лекарственным и пищевым взаимодействиям, узким терапевтическим окном, со значимым риском кровотечений, и большим временем достижения антикоагулянтного эффекта [6].

В зарубежной литературе доля времени нахождения МНО в терапевтическом диапазоне на фоне варфаринотерапии составляет по методу F.R. Rosendaal всего 55% [7]. По данным Б.С. Суковатых с соавт. [8] данный показатель составляет 66%. М.В. Хруслов [9] за трехмесячный период наблюдения пациентов с ТГВ отметил, что средняя величина МНО достигла терапевтического коридора лишь ко 2 месяцу, а средняя доля времени нахождения МНО в терапевтическом диапазоне составила 43%.

Данная статистика еще раз подтверждает сложный непредсказуемый антикоагулянтный эффект варфарина, несмотря на адекватную коррекцию дозы.

Альтернативой стандартной АКТ стало появления прямых ингибиторов факторов свертывания крови: Ха фактора (ривароксабан, апиксабан, эдоксабан, бетриксабан, разаксабан, эриксабан) и IIa фактора (дабигатран этексилат, бивалирудин, аргатробан).

Преимущества новых оральных антикоагулянтов в удобстве применения в клинической и амбулаторной практике: ежедневный прием в фиксированной дозе без рутинного лабораторного контроля, предсказуемые фармакокинетические и фармакодинамические эффекты, отсутствие взаимодействия с пищевыми продуктами [1].

Современные антикоагулянты в крупных рандомизированных исследованиях показали, что они не только не уступают по эффективности и безопасности стандартной АКТ, но и имеют более благоприятное соотношение между риском и пользой антикоагуляции [10, 11].

Данные исследования включали оценку эффективности и безопасности с позиции таких критериев как рецидив заболевания и число геморрагических осложнений. Однако в литературе не рассматривается эффективность АКТ в реальной клинической практике с позиции манифестации венозного тромбоза, локализации проксимальной границы тромба, динамики его лизиса и фиксации, степени и сроков реканализации, числа нежелательных явлений

при различных вариантах антикоагулянтной терапии. Поэтому знание данных особенностей позволит выбрать правильный алгоритм ведения АКТ в лечении пациентов с ТГВ.

**Цель.** Оценка эффективности и безопасности различных вариантов антикоагулянтной терапии при лечении пациентов с венозными тромбозами.

### Материал и методы

Исследование проведено на базе кафедры ангиологии, сосудистой, оперативной хирургии и топографической анатомии ГБОУ ВПО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» и включило 119 пациентов с тромбозом глубоких вен нижних конечностей, которым была проведена АКТ.

Критериями включения были клинически и инструментально верифицированный ТГВ.

Критериями исключения:

1. Клинические подозрения на ТЭЛА.
2. Пациенты, которым выполнялась хирургическая профилактика ТЭЛА при поступлении.
3. Противопоказания к АКТ из-за высокого риска геморрагических осложнений.

Мужчин было 72, женщин 47. Возраст пациентов варьировал от 19 лет до 81 года. Средний возраст  $58,7 \pm 12,54$  лет ( $M \pm \sigma$ ). Срок от момента заболевания составлял от 1 до 15 дней.

В зависимости от варианта АКТ пациенты были разделены на 3 группы:

1 группа пациентов получала ривароксабан в дозе 15 мг 2 раза в день в течении 21 дня, затем по 20 мг 1 раз в день (38 человек).

2 группа получала эноксапарин натрия с последующим подбором дозы варфарина начиная с 24-48 часов от момента госпитализации (42 человека).

3 группа – пациенты принимали эноксапарин натрия до стабилизации тромбоцитического процесса (при наличии флотирующего тромба) в среднем 7-10 дней, с последующим приемом ривароксабана по общепринятой схеме (39 человек).

Группы были сопоставимы по возрасту, полу, срокам тромбоза.

Ультразвуковое дуплексное сканирование (УЗДС) вен нижних конечностей выполнялось на аппарате ACUSON Supress производства Siemens с использованием конвексных низкочастотных датчиков с частотой 5-7 МГц и линейных датчиков сменной частоты 7-13 МГц. В зависимости от ультразвуковой динамики тромба рассматривались следующие параметры:

1. локализация проксимальной границы тромба;
2. характер проксимальной части тромба: флотирующий, окклюзионный и пристеночный;
3. длина и диаметр флотирующей части тромба;
4. количество притоков на уровне проксимальной границы тромба;
5. сроки фиксации флотирующего тромба;
6. у всех пациентов определялась сроки и степень реканализации (слабая, средняя, удовлетворительная) на амбулаторном этапе лечения.

Дизайн исследования включал выполнение УЗДС при поступлении, на 4-5 день, 8-10 день (обязательно для всех пациентов с флотирующим тромбом), через 1, 3 и 6 месяцев. Также оценивались сроки пребывания больного в стационаре в зависимости от назначенного варианта антикоагуляции.

Эффективность и безопасность АКТ оценивалась по лабораторным биохимическим показателям крови (креатинин, мочевины, АСТ, АЛТ), а для пациентов, принимавших варфарин по методу Розендаля.

На амбулаторном этапе оценивалась безопасность антикоагуляции по частоте рецидива заболевания и геморрагических осложнений. Последние осложнения разделены на 3 группы: большие, значимые и малые.

Статистическая обработка данных проводилась посредством вычисления средней арифметической и ее ошибки ( $M \pm m$ ) в статистическом пакете Statistica 6.0. Проверка равенства между средними значениями проведена с помощью коэффициента Стьюдента ( $p < 0.005$ ).

### Результаты

Локализация проксимальной границы тромба в исследуемых группах сравнимы, и больше встречается в общей бедренной вене (таблица 1).

Для объективной оценки эффективности АКТ нами рассмотрены количественные параметры лизиса тромба: длина и толщина верхушки тромба, которые можно наблюдать в динамике у флотирующих тромбов. В исследуемых группах количество пациентов по данному критерию сравнимы (таблица 2). Однако, это не оставляло без внимания окклюзионные и пристеночные тромбы, которые также рассматривались в указанных сроках. Отрицательной динамики у этих пациентов отмечено не было.

Таблица 1

Локализация проксимальной границы тромба	Группы пациентов		
	1 группа (n = 38)	2 группа (n = 42)	3 группа (n = 39)
Нижняя полая вена	1	2	2
Общая подвздошная вена	4	6	4
Наружная подвздошная вена	6	13	8
Общая бедренная вена	18	10	14
Поверхностная бедренная вена	5	8	5
Подколенная вена	3	2	3
Берцовые вены	1	0	0
Суральные вены	0	1	3

Таблица 2

Характер проксимальной части тромба	Варианты антикоагулянтной терапии		
	1 группа (n=38)	2 группа (n=42)	3 группа (n=39)
Флотирующий (n=56)	18	19	19
Пристеночный	1	5	1
Окклюзионный	19	18	19

Группа пациентов принимавших ривароксабан (1 группа) с флотирующими тромбами составила 18 человек. При поступлении длина флотирующей части тромба –  $2,66 \pm 0,42$  см, толщина –  $7,26 \pm 0,56$  мм.

На 4-5 день у 4 пациентов (24%) наблюдалась отрицательная ультразвуковая динамика, длина тромба увеличилась до  $2,9 \pm 0,51$  см. После чего пациенты были переведены на лечебную дозировку эноксапарина натрия и данные пациенты были отнесены к подгруппе 1Б.

На 4-5 сутки терапии у 14 пациентов (76%)

– подгруппа 1А, длина тромба уменьшилась до  $2,11 \pm 0,65$  см, толщина  $5,86 \pm 0,73$  мм.

На 8-10 сутки у пациентов с положительной динамикой (76%) верхушка тромба фиксировалась к стенке вены (рис. 1), а у 4 пациентов с отрицательной динамикой (подгруппа 1Б – 24%), которые были переведены на эноксапарин натрия, тромб фиксировался на 12 сутки (рис. 2).

Давность венозного тромбоза у 4 (24%) пациентов (подгруппа 1Б) составила более 10 дней, а в подгруппе 1А у 13 пациентов (76%) не превышала 5 дней.

Рис. 1. Ультразвуковые сканограммы динамики лизиса флотирующего тромба у пациента принимавшего ривароксабан (подгруппа 1А). А – 1 день (при поступлении); Б – на 4-5 день; В – 8-10 день (фиксация верхушки тромба).

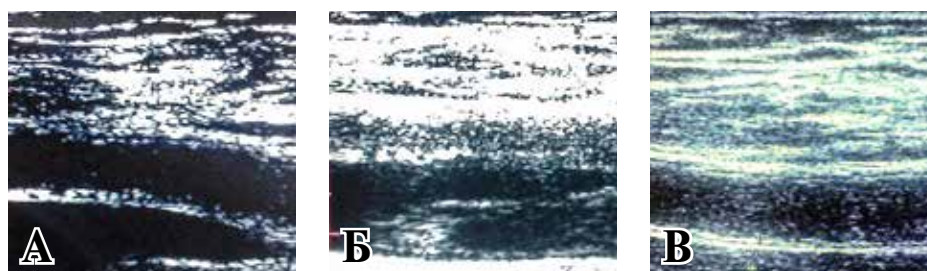
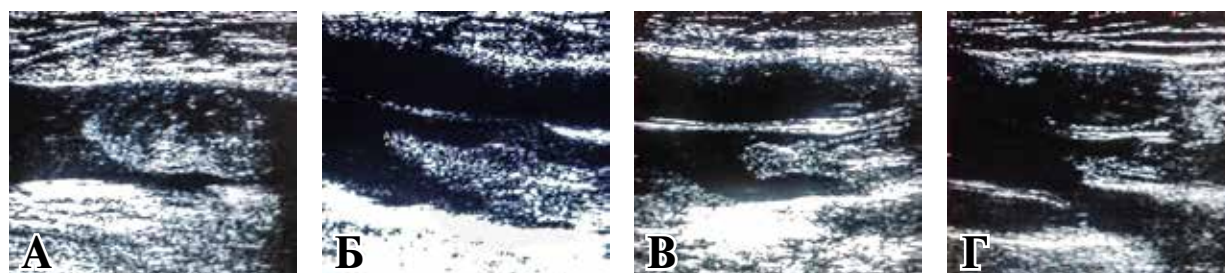


Рис. 2. Ультразвуковые сканограммы динамики лизиса флотирующего тромба у пациента с отрицательной динамикой принимавшего ривароксабан (подгруппа 1Б). А – 1 день (при поступлении); Б – на 4-5 день; В – 8-10 день; Г – 12 день (фиксация верхушки тромба).



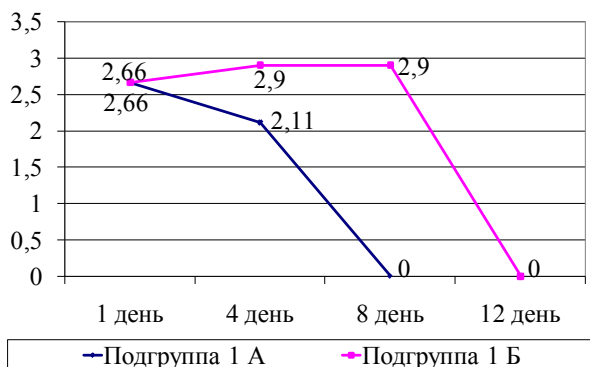


Рис. 3. Динамика длины проксимальной части тромба у пациентов принимавших ривароксабан на стационарном этапе лечения

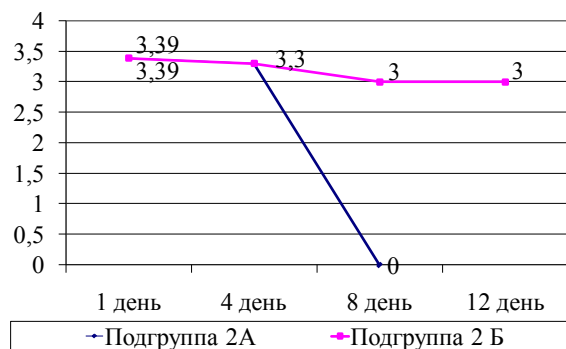


Рис. 4. Динамика длины проксимальной части тромба у пациентов принимавших эноксапарин натрия с переходом на варфарин на стационарном этапе лечения



Рис. 3. Динамика длины проксимальной части тромба у пациентов принимавших ривароксабан на стационарном этапе лечения

Во 2 группе пациентов, принимавших эноксапарин натрия + варфарин с флотирующими тромбами было 19 человек. При поступлении длина и толщина тромба составила  $3,39 \pm 0,42$  см и  $9,49 \pm 0,65$  мм, соответственно. На 4-5 день длина тромба существенно не изменилась и составила  $3,3 \pm 0,44$  см, а толщина  $5,74 \pm 0,62$  мм.

На 8-10 день верхушка тромба фиксировалась у 17 пациентов (подгруппа 2 А) и только у 2 (5%) (подгруппа 2 Б) сохранялась флотация до 3 см, без динамики более 12 дней (рис. 4). АКТ была продолжена, причем у данных пациентов долго не удавалось достигнуть тера-

певтического диапазона МНО. Этим пациентам был имплантирован кава-фильтр в целях профилактики ТЭЛА.

Целевое значение МНО (2,0-3,0) у 40 пациентов (95%) получавших варфарин достигнуто к 8-10 суткам.

В 3 группе пациентов с флотирующими тромбами было 19 человек. При поступлении длина тромба составила  $3,43 \pm 0,64$  см, толщина —  $5,48 \pm 0,42$  мм, на 4 день существенно не изменилась —  $3,28 \pm 0,51$  см, диаметр верхушки тромба уменьшился до  $3,85 \pm 0,38$  мм. На 8 сутки наблюдалась фиксация тромба у всех пациентов, после чего пациентам рекомендован прием ривароксабана в амбулаторном периоде.

Таким образом, в данной группе пациентов с отрицательной динамикой роста тромба не выявлено (рис. 5).

В 3 группе наблюдался 1 пациент, у которого лизис тромба в общей бедренной вене происходил без фиксации его проксимальной части (рис. 6). Отмечалось уменьшение длины и преимущественно толщины тромба. Данная картина, по-видимому, обусловлена «работающими» глубокой веной бедра и большой подкожной веной, препятствующие фиксации тромба к стенке вены.

Таким образом, стабилизация проксимальной части флотирующих тромбов может

Рис. 6. Ультразвуковые сканограммы динамики лизиса флотирующего тромба у пациента принимавшего парентеральный антикоагулянт (3 группа) без фиксации проксимальной части. А — 1 день (при поступлении); Б — на 4-5 день; В — 8-10 день; Г — 1 месяц.

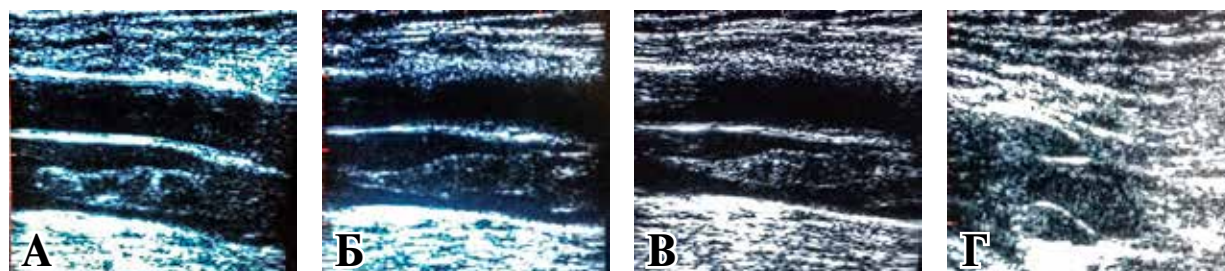


Таблица 3

<b>Биохимические показатели крови на 6 месяце АКТ (M±m)</b>			
Биохимические показатели крови	Варианты АКТ		
	1 группа (n=38)	2 группа (n=42)	3 группа (n=39)
Креатинин (мкмоль/л)	108,9±14,04	101,6±10,9	94,7±14,6
Мочевина (ммоль/л)	7,6±2,9	5,96±2,7	6,1±2,1
АСТ (Е/л)	22,1±2,6	26,5±2,5	16,4±1,8
АЛТ (Е/л)	31,1 ±3,14	27,2±3,38	20,3±1,5

пойти по пути фиксации или лизиса верхушки тромба.

Средние сроки пребывания в стационаре пациентов 1 группы в среднем составило  $8,9 \pm 2,67$  дня, 2 группы –  $16,3 \pm 4,34$  дня и 3 группы –  $10,1 \pm 1,07$  дня. Следовательно, применение ривароксабана сопряжено с уменьшением сроков пребывания пациента в стационаре ( $p < 0,05$ ), что напрямую обусловлено отсутствием подбора дозы препарата.

Таким образом, применение парентеральных антикоагулянтов остается наиболее эффективным в фиксации флотирующих тромбов на разных сроках заболевания. Ривароксабан в качестве монотерапии показал хорошие результаты при давности тромбоза менее 5 дней.

На амбулаторном этапе через 1 месяц у пациентов, принимавших ривароксабан, преобладает средняя и хорошая степень реканализации, тогда как на варфарине средняя и слабая. Через 3 и 6 месяцев наблюдения достоверного различия в степени реканализации у пациентов наблюдаемых групп не выявлено, у всех имеется удовлетворительная и средняя степени реканализации.

Биохимические показатели крови в трех группах: креатинин, АСТ, АЛТ находились в пределах физиологической нормы (таблица 3). Индекс Розендаля у пациентов принимавших варфарин составил 54%.

Из 119 пациентов у 20 (16,8%) наблюдались осложнения АКТ (таблица 4).

Таким образом, прием ривароксабана на амбулаторном этапе имеет больше преимуществ, чем стандартная антикоагуляция в ранних сроках наступления удовлетворительной реканализации, при меньшем числе значимых и больших геморрагических осложнений.

## Обсуждение

Полученные результаты динамики длины флотирующего тромба в исследуемых группах показали, что его лизис зависит не только от варианта АКТ, но и от анатомической локализации проксимальной границы, сроков заболевания.

Большее число флотирующих тромбов выявлено в общей бедренной вене, что указывает, во-первых на впадение в нее крупных коллатералей (глубокой вены бедра и большой подкожной вены), которые омывают верхушку тромба, мешая ее фиксации, во-вторых лучшей ультразвуковой визуализации данного сегмента. Данная особенность также находит свое применение в динамике лизиса тромба, а именно при работающих коллатеральных, стабилизация верхушки тромба может пойти по пути лизиса, а не только его фиксации.

В литературе встречаются данные по включении АКТ в лечение тромбофлебита подкожных вен нижних конечностей, при которой быстрая динамика лизиса тромба наблюдается при давности заболевания не более 3 суток [12, 13].

Полученные в нашем исследовании данные показали, что ривароксабан в 76% случаев эффективен в фиксации тромба при давности венозного тромбоза не более 5 дней, что конечно ограничивает его использование при других сроках заболевания. Однако, при использовании парентеральных антикоагулянтов можно добиться стабилизации флотирующего тромба уже на 8 сутки и без рутинного подбора дозы варфарина, перейти на фиксированную дозировку прямого перорального антикоагулянта. В нашем исследовании данная схема АКТ имеет преимущества на стационарном этапе лечения

Таблица 4

<b>Осложнения антикоагулянтной терапии за 6 месяцев</b>			
Нежелательные явления АКТ	Варианты АКТ		
	1 группа (n=38)	2 группа (n=42)	3 группа (n=39)
Малые кровотечения	3	3	3
Значимые кровотечения	2	4	1
Большие кровотечения	0	1	0
Рецидив заболевания	1	2	0



в отсутствии отрицательной динамики лизиса верхушки тромба, ранней активизации пациентов, уменьшения сроков пребывания в стационаре.

Согласно современным клиническим рекомендациям Европейского общества кардиологов эффективной АКТ варфарином считается, если доля времени нахождения МНО в терапевтическом диапазоне составляет 70% [14]. В нашем исследовании индекс Розендала за 6 месяцев составил 54%, что указывает на недостаточную безопасность и эффективность варфаринотерапии и приводит к развитию рецидивов и геморрагических осложнений.

При сравнении нежелательных явлений АКТ с данными исследования EINSTEIN DVT и Российских авторов [1, 10] отмечено сравнимое количество геморрагических осложнений, которые не требуют прекращения АКТ, большее число значимых кровотечений у пациентов на фоне варфаринотерапии. Причем во 2 группе наблюдался пациент с большим кровотечением, которому проводилась гемотрансфузия донорской крови. В частоте рецидива заболевания отмечены одинаковые результаты. Случаев тромбоэмболии не отмечено ни у одного больного. Тем не менее, применение ривароксабана в фиксированной дозе, без контроля уровня МНО, делает его использование предпочтительным и может повысить приверженность пациентов к соблюдению регламента ежедневного приема антикоагулянта.

### Выводы

1. На стационарном этапе лечения ривароксабан предпочтительнее стандартной АКТ при давности венозного тромбоза менее 5 суток.

2. Сроки пребывания пациентов в стационаре принимавших ривароксабан меньше в сравнении варфаринотерапией, что обусловлено приемом препарата в фиксированной дозе.

3. Схема эноксапарин натрия с последующим приемом ривароксабана оказалась предпочтительной как по эффективности, так и по безопасности АКТ на стационарном и амбулаторном этапах лечения.

4. Доля времени нахождения МНО в терапевтическом диапазоне у пациентов, принимавших варфарин составила 54%, что указывает на непрогнозируемый эффект антикоагулянта.

**Конфликт интересов отсутствует.**

### ЛИТЕРАТУРА

1. Идиопатический тромбоз глубоких вен: современные подходы к диагностике и лечению / А. В. Варданян [и др.] // *Флебология*. – 2014. – Т. 8, № 2. – С. 16–20.
2. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений / В. С. Савельев [и др.] // *Флебология*. – 2010. – Т. 4, № 1. – Вып. 2. – С. 3–37.
3. Калинин Р. Е. Диспансеризация больных с венозными тромбоэмболическими осложнениями / Р. Е. Калинин, И. А. Сучков, М. В. Нарижный // *Рос. мед.-биол. вестн. им. акад. И. П. Павлова*. – 2011. – № 3. – С. 104–109.
4. Клиническая и ультразвуковая диагностика острых венозных тромбозов / В. Л. Лемнев [и др.] // *Хирургия. Журн. им. Н. И. Пирогова*. – 2008. – № 5. – С. 11–16.
5. Реальная эмбологенность тромбозов вен нижних конечностей / П. Г. Швальб [и др.] // *Ангиология и сосудистая хирургия*. – 2004. – Т. 10, № 2. – С. 81–83.
6. Genetic determinants of response to warfarin during initial anticoagulation / U. E. Schwarz [et al.] // *N Engl J Med*. – 2008 Mar 6. – Vol. 358, N 10. – P. 999–1008. doi: 10.1056/NEJMoa0708078.
7. Meta-analysis to assess the quality of warfarin control in atrial fibrillation patients in the United States / W. L. Baker [et al.] // *J Manag Care Pharm*. – 2009 Apr. – Vol. 15, N 3. – P. 244–52.
8. Оптимизация антикоагулянтной терапии венозного тромбоэмболизма / Б. С. Суковатых [и др.] // *Ангиология и сосудистая хирургия*. – 2014. – Т. 20, № 3. – С. 95–100.
9. Хруслов М. В. Проблемы контроля эффективности профилактики рецидива венозных тромбоэмболических осложнений / М. В. Хруслов // *Флебология*. – 2014. – № 4. – С. 37–41.
10. Oral Zivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism / R. Bauersachs [et al.] // *N Engl J Med*. – 2010 Dec 23. – Vol. 363, N 26. – P. 2499–10. doi: 10.1056/NEJMoa1007903.
11. Моисеев С. В. Новые пероральные антикоагулянты в лечении венозных тромбоэмболических осложнений / С. В. Моисеев // *Флебология*. – 2012. – № 1. – С. 32–36.
12. Морфологические изменения сосудистой стенки в разные стадии экспериментального венозного тромбоза / С. А. Сушков [и др.] // *Рос. мед.-биол. вестн. им. акад. И. П. Павлова*. – 2014. – №3. – С. 17–27.
13. Цуканов Ю. Т. Оценка факторов, влияющих на регресс тромба подкожных вен нижних конечностей при антикоагулянтной терапии / Ю. Т. Цуканов, А. И. Николайчук // *Новости хирургии*. – 2015. – Т. 23, № 1. – С. 57–62.
14. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation / A. J. Camm [et al.] // *Europ Heart J*. – 2012 Nov. – Vol. 33, N 21. – P. 2719–47. doi: 10.1093/eurheartj/ehs253.

**Адрес для корреспонденции**

390048, Российская Федерация,  
г. Рязань, ул. Стройкова, д. 96,  
ГБОУ ВПО «Рязанский государственный  
медицинский университет

имени академика И.П. Павлова»,  
кафедра ангиологии, сосудистой,  
оперативной хирургии и топографической анатомии,  
тел. моб: +7 903 836-24-17,  
e-mail: suchkov\_med@mail.ru  
Сучков Игорь Александрович

**Сведения об авторах**

Калинин Р.Е., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой ангиологии, сосудистой, оперативной хирургии и топографической анатомии, ректор ГБОУ ВПО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова».

Сучков И.А., д.м.н., доцент кафедры ангиологии, сосудистой и оперативной хирургии и топографической анатомии ГБОУ ВПО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова».

Пшенников А.С., к.м.н., ассистент кафедры ангиологии, сосудистой и оперативной хирургии и топографической анатомии ГБОУ ВПО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова».

Агапов А.Б. очный аспирант кафедры ангиологии, сосудистой и оперативной хирургии и топографической анатомии ГБОУ ВПО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова».

*Поступила 15.04.2015 г.*