



Сообщение / Report

Антикоагулянты в лечении тромбоза поверхностных вен нижних конечностей: возможности и ограничения

И.С. Явелов[✉], <https://orcid.org/0000-0003-2816-1183>, IYavelov@gnicpm.ruК.А. Капериз, <https://orcid.org/0000-0002-8411-8609>, KKaperiz@gnicpm.ruО.М. Драпкина, <http://orcid.org/0000-0002-4453-8430>, odrapkina@gnicpm.ru

Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины; 101000, Россия, Москва, Петроверигский переулок, д. 10

Резюме

В статье представлен критический анализ результатов трех проспективных рандомизированных контролируемых исследований по использованию антикоагулянтов у больных с острым тромбозом поверхностных вен нижних конечностей с использованием фондапаринукса натрия (CALISTO), с использованием различных доз парнапарина натрия (STEFLEX) и по сопоставлению эффективности и безопасности фондапаринукса натрия и профилактической дозы перорального антикоагулянта ривароксабана (SURPRISE).

Полученные в этих клинических испытаниях факты свидетельствуют, что при тромбозе поверхностных вен нижних конечностей с локализацией тромба дальше 3 см от сафено-фemorального и/или сафено-подколенного соустья следует использовать невысокие дозы антикоагулянтов как минимум в течение 1,5 мес. Однако лечение антикоагулянтами, судя по всему, не предупреждает прогрессирование венозного тромбоза после их отмены, поэтому у больных с сохраняющимися факторами риска разумно рассмотреть продленное лечение. По-видимому, это относится прежде всего к больным с варикотромбофлебитом, тромбозами поверхностных или глубоких вен нижних конечностей в анамнезе, семейным анамнезом венозных тромбозомболических осложнений, а также, возможно, более широкому контингенту больных высокого риска, не представленных в исследованиях CALISTO и STEFLUX (с активным злокачественным новообразованием, продолжающейся противоопухолевой терапией, выраженной хронической сердечной или дыхательной недостаточностью, невозможностью отмены гормональной заместительной терапии, аутоиммунным заболеванием). Согласно накопленным фактам в лечении тромбоза поверхностных вен нижних конечностей с локализацией дальше 3 см от сафено-фemorального и/или сафено-подколенного соустья эффективны и в достаточной степени безопасны подкожные инъекции фондапаринукса натрия, промежуточные дозы низкомолекулярного гепарина и прямой пероральный антикоагулянт ривароксабан в дозе 10 мг 1 раз в сутки. Вопросы о целесообразности увеличения доз антикоагулянтов для дальнейшего снижения частоты прогрессирования ТПВ во время лечения и оптимальной длительности их использования остаются открытыми.

Ключевые слова: венозный тромбоз, тромбоз поверхностных вен, фондапаринукс, гепарин, низкомолекулярный гепарин, парнапарин, ривароксабан

Для цитирования: Явелов И.С., Капериз К.А., Драпкина О.М. Антикоагулянты в лечении тромбоза поверхностных вен нижних конечностей: возможности и ограничения. *Атеротромбоз*. 2021;11(2):94–102. <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2021-11-2-94-102>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Anticoagulants in the treatment of superficial vein thrombosis of lower limbs: possibilities and limitations

Igor S. Yavelov[✉], <https://orcid.org/0000-0003-2816-1183>, IYavelov@gnicpm.ruKonstantin A. Kaperiz, <https://orcid.org/0000-0002-8411-8609>, KKaperiz@gnicpm.ruOksana M. Drapkina, <http://orcid.org/0000-0002-4453-8430>, odrapkina@gnicpm.ru

National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine; 10, Petroverigskiy Lane, Moscow, 101990, Russia

Abstract

This article presents a critical analysis of the results of three prospective randomized controlled trials of anticoagulant use in patients with superficial vein thrombosis of lower limbs CALISTO using fondaparinux sodium, STEFLUX using different doses of parnaparin sodium, and SURPRISE comparing the effectiveness and safety of fondaparinux sodium and the preventive dose of the oral anticoagulant rivaroxaban.

Evidence from these clinical trials suggests that low-dose anticoagulants should be used for at least 1.5 months in superficial vein thrombosis of lower limbs with thrombus localization beyond 3 cm from the saphenofemoral and/or saphenopopliteal junction. However, anticoagulant treatment does not appear to prevent the progression of venous thrombosis after withdrawal, so in patients with persisting risk factors, it is reasonable to consider extended treatment. This seems to apply primarily to patients with superficial thrombophlebitis, a history of superficial or deep venous thrombosis in the lower extremities, a family history of venous thromboembolic complications, and possibly a broader contingent of high-risk patients, not represented in the CALISTO and STEFLUX studies (with active malignancy, ongoing anticancer therapy, severe chronic heart or respiratory failure, inability to withdraw hormone replacement therapy, autoimmune disease). According to the accumulated evidence, subcutaneous injections of fondaparinux sodium, intermediate doses of low molecular weight heparin, and direct oral anticoagulant rivaroxaban in the dose of 10 mg once a day are effective and sufficiently safe in the treatment of superficial vein thrombosis of lower limbs with localization beyond 3 cm from the saphenofemoral and/or saphenopopliteal junction. Questions about the feasibility of increasing the doses of anticoagulants to further reduce the rate of superficial thrombophlebitis - progression during treatment and the optimal duration of their use remain open.

Keywords: venous thrombosis, superficial vein thrombosis, fondaparinux, heparin, low molecular weight heparin, parnaparin, rivaroxaban

For citation: Yavelov I.S., Kaperiz K.A., Drapkina O.M. Anticoagulants in the treatment of superficial vein thrombosis of lower limbs: possibilities and limitations. *Aterotromboz = Atherothrombosis*. 2021;11(2):94–102. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2021-11-2-94-102>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Миграция тромба из глубоких вен нижних конечностей (ТГВ) – основная причина эмболизации легочных артерий. Соответственно, важнейшая цель медикаментозного лечения ТГВ – предотвратить проксимальное распространение тромбоза и тромбоземболию легочных артерий (ТЭЛА). По современным представлениям, для этого необходимо использовать достаточно высокие (лечебные) дозы антикоагулянтов как минимум в течение 3 мес. вне зависимости от локализации тромба [1–5]. Тромбоз поверхностных вен нижних конечностей (ТПВ) сам по себе не эмболоопасен, однако существует вероятность распространения тромба в систему глубоких вен. Этот риск наиболее велик при локализации тромба у сафено-феморального или сафено-подколенного соустья, а также, возможно, вблизи перфорантной вены. Соответственно, при ТПВ также есть основания использовать антикоагулянты, однако долгое время было не ясно, насколько они необходимы, какие дозы предпочтительны и как долго их надо использовать. Некоторая ясность появилась после публикации результатов крупного клинического исследования CALISTO [6].

РАНДОМИЗИРОВАННЫЕ КОНТРОЛИРУЕМЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ АНТИКОАГУЛЯНТОВ ПРИ ТРОМБОЗЕ ПОВЕРХНОСТНЫХ ВЕН НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

Исследование CALISTO

В проспективное многоцентровое (171 лечебное учреждение) международное (17 стран) рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование CALISTO были включены 3 002 больных в возрасте 18 лет и старше с острым ТПВ с симптомами длиной как минимум 5 см, подтвержденным компрессионной ультрасонографией [6]. К основным критериям невключения относили время от начала симптомов более 3 нед.; ТПВ в пределах 3 см от сафено-феморального соустья; эпизод тромбоза ТПВ в ближайшие 3 мес.; лечение злокачественного новообразования в предшествующие 6 мес.; ТГВ или ТЭЛА в предшествующие 6 мес.; использование НПВС более чем 72 ч для лечения данного эпизода венозного тромбоза; ТПВ, связанный со склеротерапией; крупная операция в ближайшие 3 мес.; решение хирурга выполнить перевязку или удаление вены; тяжелая

печеночная недостаточность; клиренс креатинина ниже 30 мл/мин; концентрация тромбоцитов в крови ниже 100 000 на мм³.

Средний возраст включенных больных составлял 57 лет, наличие варикотромбофлебита отмечено в 89% случаев, повторного ТГВ – в 12%, ТГВ/ТЭЛА в анамнезе – у 7%. Большая подкожная вена была вовлечена в тромбоз у 93%, тромб локализовался только ниже колена у 55%. Наиболее распространенным фактором риска венозного тромбоза было ожирение (средний индекс массы тела составлял 29 кг/м², индекс массы тела 30 кг/м² зафиксирован у 37% больных), в то время как частота других факторов риска оказалась невысокой: хроническая сердечная или дыхательная недостаточность у 7% больных, аутоиммунное заболевание у 0,8%, острое инфекционное заболевание у 0,6%, травма у 1%, известная тромбофилия у 1,2%, злокачественные новообразования в анамнезе у 2%, прием пероральных контрацептивов или гормонально-заместительная терапия у 2,8%. Практически все больные (99,3%) лечились амбулаторно.

Таким образом, очевидно, что в это клиническое испытание включали больных с достаточно большими размерами тромба (как минимум 5 см) с локализацией в основном в большой подкожной вене и не включали больных с наиболее высоким риском прогрессирования тромбоза и его распространения на систему глубоких вен с локализацией тромба близко к сафено-феморальному соустью, ранним рецидивом, наличием активного злокачественного новообразования и большинства других факторов риска венозного тромбоза (за исключением ожирения). Соответственно, полученный результат нельзя распространять на больных с более высоким риском прогрессирования ТПВ. Больные должны были получать подкожные инъекции фондапаринукса натрия в дозе 2,5 мг 1 раз в сутки или плацебо. Помимо этого, у части больных в обеих группах

использовались компрессионный трикотаж (83%), анальгетики (28%), НПВС местно (41%), ацетилсалициловая кислота или другие антиагреганты (22%).

В качестве первичной конечной точки, характеризующей эффективность, рассматривали сумму случаев смерти, ТГВ с симптомами, ТЭЛА с симптомами, распространения тромбоза к соустью с симптомами или рецидива ТПВ с симптомами до дня 47. В качестве первичной конечной точки, характеризующей безопасность, рассматривали крупные кровотечения до 47-го дня или при более раннем прекращении исследования – до 4 сут. от последней инъекции изучаемых препаратов. В дальнейшем все больные наблюдались вплоть до 77-го дня после включения в исследование.

Сумма случаев смерти, ТГВ или ТЭЛА с симптомами, распространения тромбоза к соустью с симптомами или рецидива ТПВ с симптомами до 47-го дня была ниже в группе фондапаринукса натрия (0,9% против 5,9% в группе плацебо), что соответствовало относительно-му риску (ОР) 0,15 при 95% границах доверительного интервала (ДИ) 0,74–0,92 ($p < 0,001$). По смертности различий между группами не было, однако все остальные компоненты первичной конечной точки достоверно реже отмечались в группе фондапаринукса. Кроме того, в группе фондапаринукса реже прибегали к хирургическому лечению ТГВ (0,7 и 3,8% соответственно; ОР 0,19 при 95% границах ДИ 0,10–0,37; $p < 0,001$). Эти различия сохранялись и при продлении наблюдения до 77-го дня после начала исследования.

Преимущество фондапаринукса натрия перед плацебо отмечено во всех проанализированных подгруппах (в возрасте моложе 65, 65–75 и старше 75 лет; у мужчин и женщин; у больных с массой тела ниже 50, 50–100 и выше 100 кг; у больных с индексом массы тела ниже и выше 30 кг/м²; при клиренсе креатинина ниже 50, 50–80 и выше 80 мл/мин; при наличии

и отсутствии в анамнезе ТГВ/ТЭЛА; при наличии и отсутствии варикозно-расширенных вен нижних конечностей; при локализации ТПВ выше или только ниже колена; при расстоянии от тромба до сафено-фemorального соустья меньше и более 10 см).

Вместе с тем очевидно, что изученная доза фондапаринукса натрия существенно снижала, но не устраняла опасность прогрессирования венозного тромбоза – частота ТГВ с симптомами до 47-го дня составляла 0,2%, распространение ТПВ к сафено-фemorальному соустью – 0,3%, рецидив ТПВ с симптомами – 0,3%. Кроме того, в течение месяца после прекращения введения изучаемых препаратов у 5 человек из группы фондапаринукса натрия и у 6 человек из группы плацебо отмечено прогрессирование венозного тромбоза, что может указывать на недостаточную длительность применения антикоагулянта, а также то, что 45-дневное лечение антикоагулянтами не снижает риск рецидива ТПВ после прекращения лечения.

Частота крупных кровотечений оказалась крайне низкой (0,1%) и не различалась между группами. По частоте клинически значимых некротических, малых и любых зарегистрированных кровотечений, а также частоте неблагоприятных явлений группы фондапаринукса натрия и плацебо статистически значимо не различалась.

Таким образом, исследование CALISTO продемонстрировало высокую эффективность и безопасность 45-дневных подкожных инъекций фондапаринукса натрия в дозе 2,5 мг 1 раз в сутки у амбулаторных больных с ТПВ в случаях, когда тромб не располагается ближе 3 см от сафено-фemorального соустья. Вместе с тем неизвестно, будет ли достаточным такое лечение у больных с более высоким риском прогрессирования ТПВ. Кроме того, утяжеление тромбоза в первый месяц после прекращения лечения фондапаринуксом может указывать на недостаточность 45-дневной антикоагулянтной терапии, по крайней мере у больных

с высоким риском рецидива венозных тромбоэмболических осложнений (сохраняющимися факторами риска).

Исследований препаратов гепарина, сопоставимых по размерам и «доказательности» с CALISTO, при ТПВ проведено не было [7]. Наиболее крупным из них является исследование STEFLUX [8].

Исследование STEFLUX

В проспективное многоцентровое (16 лечебных учреждений в Италии) рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование STEFLUX были включены 664 больных в возрасте 18 лет и старше, с массой тела больше 50 и меньше 130 кг, при наличии острого ТПВ с симптомами длиной как минимум 4 см, подтвержденного компрессионной ультрасонографией [8]. К основным критериям невключения относили ТПВ в пределах 3 см от сафено-фemorального или сафено-подколенного соустья; ТПВ, связанный со склеротерапией, беременностью или в послеродовом периоде; активное злокачественное новообразование, химиотерапия или радиотерапия; хирургическое вмешательство в ближайшие 30 дней; использование антикоагулянтов более чем в течение 72 ч; хроническое использование НПВС; тяжелое заболевание печени; креатинин в крови выше 180 мкмоль/л; концентрация тромбоцитов в крови ниже 100 000 на мм³ и другие противопоказания к антикоагулянтам.

Средний возраст включенных больных составлял 65 лет, наличие варикотромбофлебита отмечено в 75% случаев, повторного ТГВ – в 29%, ТГВ/ТЭЛА в анамнезе – у 9%. Большая подкожная вена была вовлечена в тромбоз у 91%, тромб локализовался ниже колена у 40%. Наиболее распространенным фактором риска венозного тромбоза было ожирение (средний индекс массы тела составлял 29 кг/м², индекс массы тела > 30 кг/м² зафиксирован у 26% больных), в то время как частота других факторов риска

оказалась невысокой: иммобилизация у 1,5%, известная тромбофилия у 4,6%, семейный анамнез венозных тромбозомболических осложнений у 12%, гормональная терапия у 4%. Лечение проводилось амбулаторно.

Больных рандомизировали к подкожному введению низкомолекулярного гепарина парнапарина натрия в дозе 8 500 МЕ 1 раз в сутки в течение 10 дней с последующим введением плацебо в течение 20 дней (промежуточная доза, краткосрочное лечение); 8 500 МЕ 1 раз в сутки в течение 10 дней с переходом на 6 400 МЕ 1 раз в сутки в течение 20 дней (промежуточная доза, 30-дневное лечение) и 4 250 МЕ 1 раз в сутки в течение 30 дней (профилактическая доза). Помимо этого, у части больных в обеих группах использовались компрессионный трикотаж (81%), НПВС местно или системно (18,5%).

В качестве первичной конечной точки, характеризующей эффективность, рассматривали сумму случаев ТГВ, ТЭЛА с симптомами, распространения тромбоза к соустью или рецидива ТПВ до 33-го дня. Для выявления прогрессирования ТГВ выполнялась компрессионная ультрасонография. В качестве первичной конечной точки, характеризующей безопасность, рассматривали крупные кровотечения. В дальнейшем все больные наблюдались вплоть до 93-го дня после включения в исследование.

Сумма случаев ТГВ, ТЭЛА с симптомами, распространения тромбоза к соустью или рецидива ТПВ до 33-го дня и за весь период наблюдения оказалась наиболее низкой в группе больных, рандомизированных к 30-дневным подкожным инъекциям наиболее промежуточной дозы парнапарина натрия (15,6, 1,8 и 7,3%, соответственно, для 33-го дня и 22,6, 8,7 и 14,3%, соответственно, для 93-го дня; $p < 0,05$ для всех сравнений с наиболее длительным введением промежуточной дозы). Крупных кровотечений и случаев тромбоцитопении не было (наиболее частое осложнение – гематомы в местах

инъекций; по частоте их выявления группы статистически значимо не различались).

В течение 60 дней после прекращения введения изучаемых препаратов сумма случаев ТГВ с симптомами, ТЭЛА с симптомами, распространения тромбоза к соустью с симптомами или рецидива ТПВ с симптомами между группами существенно не различалась и была достаточно высокой – 8,4, 6,9 и 7,7% соответственно. Таким образом, в исследовании STEFLUX было показано, что у больных без высокого риска прогрессирования ТПВ наиболее эффективны промежуточные дозы низкомолекулярного гепарина, а также то, что 30-дневное лечение лучше 10-дневного. При этом настораживает высокая частота прогрессирования тромбоза в течение 2 мес. после 30-дневного лечения промежуточной дозой низкомолекулярного гепарина, что может указывать на целесообразность более длительного лечения антикоагулянтами, а также на то, что 30-дневное использование антикоагулянта не снижало риск рецидива ТПВ после прекращения лечения.

Прямые пероральные антикоагулянты при ТПВ малоизучены. Единственным более или менее крупным рандомизированным контролируемым клиническим испытанием препаратов этой группы при ТПВ является исследование SURPRISE [9].

Исследование SURPRISE

В проспективное многоцентровое (27 лечебных учреждений в Германии) рандомизированное открытое исследование фазы 3b SURPRISE были включены 472 больных в возрасте 18 лет и старше с симптомами ТПВ выше колена длиной как минимум 5 см, подтвержденным компрессионной ультрасонографией, в сочетании как минимум с одним дополнительным фактором риска: возраст старше 65 лет, мужской пол, тромбоз вен нижних конечностей/ТЭЛА в анамнезе, активное злокачественное новообразование или злокачественное

новообразование в анамнезе, аутоиммунное заболевание, варикотромбофлебит [9].

К основным критериям невключения относили время от начала симптомов более 3 нед., ТПВ в пределах 3 см от сафено-фemorального соустья, лечение текущего эпизода антикоагулянтами (в терапевтической дозе более 3 дней, в профилактической – более 5 дней), ТГВ или ТЭЛА в анамнезе, тяжелая печеночная недостаточность, клиренс креатинина ниже 30 мл/мин, другие противопоказания к антикоагулянтам

Средний возраст включенных больных составлял 61 год, наличие варикотромбофлебита отмечено в 70% случаев, ТГВ/ТЭЛА или ТПВ в анамнезе – у 49%. Средний индекс массы тела составлял 29 кг/м², аутоиммунное заболевание было у 1% больных, злокачественные новообразования – у 10%. На каждого больного приходилось в среднем по одному дополнительному фактору риска. Больные лечились амбулаторно. Таким образом, больные, включенные в исследование SURPRISE, в целом имели более высокий риск прогрессирования ТПВ, чем в исследованиях CALISTO и STEFLUX, в основном за счет большей частоты венозных тромбозов в анамнезе и возможности изучения больных с активным злокачественным новообразованием.

Больные должны были получать подкожные инъекции фондапаринукса натрия в дозе 2,5 мг 1 раз в сутки или прямой пероральный антикоагулянт ривароксабан в дозе 10 мг 1 раз в сутки в течение 45 дней. Системное применение НПВС в начале исследования отмечено в 10% случаев.

В качестве первичной конечной точки, характеризующей эффективность, рассматривали сумму случаев смерти, ТГВ с симптомами, ТЭЛА с симптомами, распространение тромбоза к сафено-фemorальному соустью с симптомами или рецидива ТПВ с симптомами до 45-го дня. Анализировались больные, у которых не отмечалось крупных отклонений от протокола клинического испытания. В качестве первичной

конечной точки, характеризующей безопасность, рассматривали крупные кровотечения до 45-го дня или при более раннем прекращении исследования – до 2 суток от последней дозы изучаемых препаратов. В дальнейшем все больные наблюдались вплоть до 90-го дня после включения в исследование.

Сумма случаев смерти, ТГВ или ТЭЛА с симптомами, распространение тромбоза к соустью с симптомами или рецидива ТПВ с симптомами до 45-го дня в группах фондапаринукса натрия и ривароксабана оказалась сопоставимой (2% против 3% соответственно; р для эквивалентности – 0,0025). Среди компонентов первичной конечной точки отмечались только ТГВ с симптомами и рецидив ТПВ с симптомами, других событий за 45 дней не произошло. Сумма неблагоприятных исходов через 90 дней после рандомизации составляла по 7% в каждой из групп при сохранении эквивалентности.

За 1,5 мес. после прекращения лечения антикоагулянтами у 11 человек из группы фондапаринукса натрия и 8 человек из группы ривароксабана отмечено прогрессирование венозного тромбоза (возникновение ТГВ с симптомами, распространение ТГВ до сафено-фemorального соустья, рецидив ТПВ), что соответствует результатам исследований CALISTO и STEFLUX, указывающим на недостаточную длительность применения антикоагулянта в течение 45 дней и неспособность краткосрочного лечения антикоагулянта предотвращать прогрессирование ТПВ после прекращения лечения.

Крупных кровотечений не было, по частоте менее существенных кровотечений и серьезных неблагоприятных событий статистически значимых различий между группами не было.

Факторы риска прогрессирования/рецидива ТПВ

В исследовании STEFLUX были проанализированы предикторы возникновения

неблагоприятных исходов в первые 33 дня после рандомизации и при последующем наблюдении в течение 60 дней [10].

Независимыми предикторами суммы случаев ТГВ, ТЭЛА с симптомами, распространения тромбоза к соустью или рецидива ТПВ в первые 33 дня являлось использование промежуточной дозы парнапарина в течение 30 дней (отмечалось снижение ОР по сравнению с 10-дневным применением промежуточной дозы или 30-дневными инъекциями профилактической дозы) и наличие в анамнезе ТПВ и/или ТГВ и/или семейный анамнез венозных тромбоэмболических осложнений (ОР 2,6 при 95% границах ДИ 1,4–4,8; $p = 0,003$).

Независимыми предикторами суммы случаев ТГВ с симптомами, ТЭЛА с симптомами, распространения тромбоза к соустью с симптомами или рецидива ТПВ с симптомами в течение 60 дней после прекращения введения изучаемых препаратов были наличие в анамнезе ТПВ и/или ТГВ и/или семейный анамнез венозных тромбоэмболических осложнений (ОР 1,9 при 95% границах ДИ 1,0–3,7; $p = 0,048$) и варикоз поверхностных вен нижних конечностей (ОР 2,6 при 95% границах ДИ 1,3–5,0; $p = 0,007$). Очевидно, это еще раз указывает на то, что 30-дневное лечение антикоагулянтами не способствует снижению риска прогрессирования ТПВ после их отмены, и возможные кандидаты на продление лечения антикоагулянтами – больные с тромбозами вен нижних конечностей в анамнезе, с семейным анамнезом венозных тромбоэмболических осложнений, с наличием варикотромбофлебита.

Длительность сохранения риска прогрессирования венозного тромбоза при ТПВ не ясна. С учетом данных исследования STEFLUX можно говорить о как минимум 3-месячном сохранении риска. Возможно, именно о такой длительности применения антикоагулянтов стоит говорить по меньшей мере у больных с ТПВ и высоким риском прогрессирования венозного тромбоза.

Следует также учитывать, что в рассматриваемые клинические исследования не включали больных с локализацией тромба ближе 3 см к сафено-фemorальному и/или сафено-подколенному соустью. В настоящее время такая локализация ТПВ приравнивается к ТГВ и требует использования лечебных доз антикоагулянтов в течение 45 дней [11]. Стоит ли в данном случае продлять лечение антикоагулянтами хотя бы на 3 мес., как это рекомендуется при ТГВ, неизвестно.

В рассматриваемые исследования включались больные с ТПВ протяженностью как минимум 4–5 см. Стоит ли модифицировать подходы при меньшей протяженности ТПВ, не ясно, однако до появления новых фактов отказ от применения антикоагулянтов у подобных больных видится нецелесообразным [11].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Опыт анализа результатов рандомизированных контролируемых исследований антикоагулянтов при тромбозе поверхностных вен нижних конечностей указывает на то, что, если тромб локализуется дальше 3 см от сафено-фemorального и/или сафено-подколенного соустья, следует использовать невысокие дозы антикоагулянтов как минимум в течение 1,5 мес. Однако лечение антикоагулянтами, судя по всему, не предупреждает прогрессирование венозного тромбоза после их отмены, поэтому у больных с сохраняющимися факторами риска разумно рассмотреть продленное лечение. По-видимому, это относится прежде всего к больным с варикотромбофлебитами, тромбозами поверхностных или глубоких вен нижних конечностей в анамнезе, семейным анамнезом венозных тромбоэмболических осложнений, а также, возможно, к более широкому контингенту больных высокого риска, не представленных в исследованиях CALISTO и STEFLUX (с активным злокачественным новообразованием, продолжающейся противоопухолевой терапией, выраженной хронической

сердечной или дыхательной недостаточностью, невозможностью отмены гормональной заместительной терапии, аутоиммунным заболеванием). Согласно накопленным фактам в лечении тромбоза поверхностных вен нижних конечностей с локализацией дальше 3 см от сафено-фemorального и/или сафено-подколенного соустья эффективны и в достаточной степени безопасны подкожные инъекции фондапаринукса натрия 2,5 мг 1 раз в сутки, промежуточные дозы низкомолекулярного гепарина (в Российской Федерации по этому показанию одобрен только

парнапарин натрия) и прямой пероральный антикоагулянт ривароксабан в дозе 10 мг 1 раз в сутки (в Российской Федерации по этому показанию не одобрен). Вопросы о целесообразности увеличения доз антикоагулянтов для дальнейшего снижения частоты прогрессирования ТПВ во время лечения и оптимальной длительности их использования остаются открытыми.

Поступила / Received 25.10.2021

Поступила после рецензирования / Revised 09.11.2021

Принята в печать / Accepted 10.11.2021

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Konstantinides S.V., Meyer G., Becattini C., Bueno H., Geersing G.J., Harjola V.P. et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J*. 2020;41(4):543–603. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz405>.
2. Stevens S.M., Woller S.C., Kreuziger L.B., Bounameaux H., Doerschug K., Geersing G.J. et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease Second Update of the CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2021;S0012-3692(21)01507-5. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.07.055>.
3. Mazzolai L., Ageno W., Alatri A., Bauersachs R., Becattini C., Brodmann M. et al. Second consensus document on diagnosis and management of acute deep vein thrombosis: updated document elaborated by the ESC Working Group on aorta and peripheral vascular diseases and the ESC Working Group on pulmonary circulation and right ventricular function. *Eur J Prev Cardiol*. 2021;zwab088. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwab088>.
4. Ortel T.L., Neumann I., Ageno W., Beyth R., Clark N.P., Cuker A. et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood Adv*. 2020;4(19):4693–4738. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020001830>.
5. Kakkos S.K., Manjit G., Baekgaard N., Bauersachs R., Bellmunt-Montoya S., Black S.A. et al. Editor's Choice – European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2021 Clinical Practice Guidelines on the Management of Venous Thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2021;61(1):9–82. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2020.09.023>.
6. Decousus H., Prandoni P., Mismetti P., Bauersachs R.M., Boda Z., Brenner B. et al. Fondaparinux for the Treatment of Superficial-Vein Thrombosis in the Legs. *N Engl J Med*. 2010;363(13):1222–1232. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0912072>.
7. Duffett L., Kearon C., Rodger M., Carrier M. Treatment of Superficial Vein Thrombosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thromb Haemost*. 2019;119(13):479–489. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1677793>.
8. Cosmi B., Filippini M., Tonti D., Avruscio G., Ghirarduzzi A., Bucherini E. et al. A randomized double-blind study of low-molecular-weight heparin (parnaparin) for superficial vein thrombosis: STEFLUX (Superficial ThromboEmbolism and Fluxum). *J Thromb Haemost*. 2012;10(6):1026–1035. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2012.04727.x>.
9. Beyer-Westendorf J., Schellong S.M., Gerlach H., Rabe E., Weitz J.I., Jersemann K. et al. Prevention of thromboembolic complications in patients with superficial-vein thrombosis given rivaroxaban or fondaparinux: the open-label randomised non-inferiority SURPRISE phase 3b trial. *Lancet Haematol*. 2017;4(3):e105–e113. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(17\)30014-5](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(17)30014-5).
10. Cosmi B., Filippini M., Campana F., Avruscio G., Ghirarduzzi A., Bucherini E. et al. Risk factors for recurrent events in subjects with superficial vein thrombosis in the randomized clinical trial SteFlux (Superficial Thromboembolism Fluxum). *Thromb Res*. 2014;133(2):196–202. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2013.12.005>.

11. Стойко Ю.М., Кириенко А.И., Илюхин Е.А., Лобастов К.В., Чаббаров Р.Г., Париков М.А. и др. Диагностика и лечение тромбоза поверхностных вен конечностей. Рекомендации Ассоциации флебологов России. *Флебология*. 2019;(2):78–97. <https://doi.org/10.17116/flebo20191302178>.
Stoyko Yu.M., Kirienko A.I., Ilyukhin E.A., Lobastov K.V., Chabbarov R.G., Parikov M.A. et al. Diagnostics and Treatment of Superficial Thrombophlebitis. Guidelines of the Russian Phlebological Association. *Flebologiya = Phlebology*. 2019;(2):78–97. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/flebo20191302178>.

Информация об авторах:

Явелов Игорь Семенович, д.м.н., руководитель отдела фундаментальных и клинических проблем тромбоза при неинфекционных заболеваниях, Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины; 101000, Россия, Москва, Петроверигский переулок, д. 10; IYavelov@gnicpm.ru

Капериз Константин Александрович, младший научный сотрудник отдела фундаментальных и клинических проблем тромбоза при неинфекционных заболеваниях, заведующий отделением хирургии, Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины; 101000, Россия, Москва, Петроверигский переулок, д. 10; KKaperiz@gnicpm.ru

Драпкина Оксана Михайловна, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, директор, Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины; 101000, Россия, Москва, Петроверигский переулок, д. 10; odrapkina@gnicpm.ru

Information about the authors:

Igor S. Yavelov, Dr. Sci. (Med.), Head of Department, Department of Fundamental and Clinical Problems of Thrombosis in Non-communicable Diseases, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine; 10, Petroverigskiy Lane, Moscow, 101990, Russia; IYavelov@gnicpm.ru

Konstantin A. Kaperiz, Junior Researcher, Department of Fundamental and Clinical Problems of Thrombosis in Non-communicable Diseases, Head of Surgery Department, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine; 10, Petroverigskiy Lane, Moscow, 101990, Russia; KKaperiz@gnicpm.ru

Oksana M. Drapkina, Cor. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine; 10, Petroverigskiy Lane, Moscow, 101990, Russia; odrapkina@gnicpm.ru