

В.В. Войцеховский

ВТОРИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА ТРОМБООБРАЗОВАНИЯ У БОЛЬНЫХ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ГЕМАТОГЕННОЙ ТРОМБОФИЛИЕЙ

Амурская государственная медицинская академия, 675000, ул. Горького, 95, тел. 8-(4212)-31-90-07, г. Благовещенск

Резюме

Проведен анализ случаев клинической манифестации и эффективности вторичной противотромботической терапии у пациентов, наблюдающихся в гематологическом кабинете Амурской областной поликлиники с диагнозом «наследственная гематогенная тромбофилия». В большинстве случаев первой манифестацией наследственной гематогенной тромбофилии является тромбоз легочной артерии (60 %). Молодой возраст пациента, наследственный анамнез по тромбообразованию, отсутствие провоцирующих факторов для развития тромбозов является основанием для обследования на тромбофилию. Варфарин, длительно применявшийся в качестве анти тромботической терапии, имеет большое количество недостатков. Препараты дабигатрана и ривароксабана являются эффективными и безопасными препаратами вторичной профилактики тромбообразования и могут быть использованы при наследственной гематогенной тромбофилии. Отсутствие необходимости постоянного лабораторного контроля и крайне редкие геморрагические осложнения дают возможность их использования у пациентов, проживающих в районах отдаленных от крупных медицинских центров.

Ключевые слова: наследственная гематогенная тромбофилия, профилактика тромбообразования.

V.V. Voitsekhovskiy

SECONDARY PREVENTION OF THROMBOSIS IN PATIENTS WITH HEREDITARY HEMATOGENIC THROMBOPHILIA

Amur State Medical Academy, Blagoveschensk

Summary

The analysis of the clinical manifestation and the effectiveness of secondary antithrombotic therapy in patients with the hereditary hematogenic thrombophilia observed in the hematological department of the Amur regional out-patient clinic was carried out. The first manifestation of hereditary hematogenic thrombophilia is the thromboembolism in the pulmonary artery was found in 60 % of cases. The young age of the patient, complicated hereditary history of thrombosis, the absence of provoking factors for the development of thrombosis are the indications for examination for thrombophilia. Warfarin, used for the prevention of thrombosis for a long time, has a large number of drawbacks. Dabigatran and rivaroxaban are effective and safe medications for the secondary prevention of thrombosis and are available for using in hereditary hematogenous thrombophilia. The absence of necessity of the permanent laboratory monitoring and extremely rare hemorrhagic complications make those medications useful for treating patients living in regions far from large medical centers.

Key words: hereditary hematogenous thrombophilia, prevention of thrombosis.

Под термином «гематогенная тромбофилия» 3.С. Баркаган понимал все наследственные (генетически обусловленные), и приобретенные (вторичные, симптоматические) нарушения гемостаза, которым свойственна предрасположенность к раннему появлению и рецидивированию тромбозов, тромбозов, ишемий и инфарктов органов [1]. ВОЗ и Международное общество по тромбозу и гемостазу (ISTH) в 1995 определили наследственную тромбофилию как необычную наклонность к тромбозу с ранним возрастным началом, отягощенностью семейного анамнеза, степенью тяжести тромбоза, непропорциональной известному причинному фактору и эпизодам рецидива тромбозов [11]. В 2008 году Американская коллегия торакальных врачей по анти тромботической и тромболитической терапии определила тромбофилию как наличие одного или более следующих признаков: дефицит анти тромбина, протеина С, протеина S, резистентность к активированному протеину С, мутация фактор V Лейден, мутация протромбина G20210A, гипергомоцистемия, гомозиготное носительство термоллабильного

варианта метилентетрагидрофолатредуктазы, анти фосфолипидных антител, увеличение активности фактора VIII или сниженный уровень протеина Z [6].

Для наследственных гематогенных тромбофилий характерны: манифестация в раннем возрасте, отсутствие очевидного провокационного фактора и единого универсального диагностического теста, постановка диагноза основывается на комплексной оценке клинико-лабораторных данных [4].

Неотложная терапия острого тромбоза у больных гематогенными тромбофилиями проводится в соответствии с принятыми стандартами лечения этого осложнения [3]. Вторичная профилактика тромбообразования с начала нового столетия преимущественно проводилась с использованием варфарина. Однако в процессе применения этого препарата определился и ряд его недостатков. В первую очередь, это необходимость частого лабораторного контроля в связи с высоким риском кровотечений. Ввиду особенностей Российской Федерации – низкой плотности населения на больших территориях, значительной отдаленности ряда населенных

пунктов от медицинских центров и т.д., во многих районах нет возможности не только контролировать МНО, но и систематически наблюдать пациента. Другие, реже встречающиеся осложнения терапии варфарином: диарея, повышение активности печеночных трансаминаз, остеопороз, экзема, некроз кожи, васкулиты, алопеция [2, 4]. Варфарин противопоказан при дефиците физиологических антикоагулянов – протеинов С и S. У части больных отмечается генетически обусловленная высокая резистентность к кумаринам [1, 2].

Материалы и методы

Проведен анализ случаев клинической манифестации и эффективности вторичной антитромботической терапии у пациентов, наблюдающихся в гематологическом кабинете Амурской областной поликлиники с диагнозом «наследственная гематогенная тромбофилия». При постановке данного диагноза использовали подход, согласно которому только зарегистрированный факт тромбоза, тромбоземболии, ишемии или инфарктов органов является основанием для постановки диагноза «гематогенная тромбофилия» и проведения в дальнейшем профилактики тромбообразования;

Результаты и обсуждение

У 39 больных из данной когорты (60 %) заболевание дебютировало тромбоземболией легочной артерии (ТЭЛА), без каких либо внешних причин для развития этого осложнения. В двух случаях (1,3 %) в дебюте заболевания имел место инфаркт миокарда, в 8 случаях (12,3 %) – ишемический инсульт, в 16 (26,4 %) – патология вен нижних конечностей. Но при полном обследовании, патология глубоких или поверхностных вен нижних конечностей разной степени выраженности была диагностирована 45 пациентов с «наследственной гематогенной тромбофилией». К тому моменту как эти больные были направлены к гематологу, и им был верифицирован диагноз, у большинства в анамнезе уже имели место множественные сосудистые осложнения. Сделано заключение, что ТЭЛА является первым тромбогенным проявлением заболевания более чем у половины таких пациентов.

В основном это были пациенты молодого возраста, отсутствие у них видимых провоцирующих факторов для развития тромботических осложнений, отягощенный наследственный анамнез, явились основанием для проведения современных методов исследования системы гемостаза, включая генетические. Возраст пациентов на момент диагностики «гематогенной тромбофилии»: 17-20 лет – трое больных, 21-30 лет – 23, 31-40 лет – 24, 41-50 лет – 10, 51-60 лет – пятеро пациентов.

Во всех случаях имела место комбинированная форма гематогенной тромбофилии. Кроме нескольких клинически значимых генетических мутаций и/или дефицита физиологических антикоагулянтов имели место приобретенные факторы – гипергомоцистеинемия, и антифосфолипидный синдром. Среди клинически значимых тромбогенных факторов диагностированы: мутации (во всех случаях гомозиготы) F5 Лейден у 32 пациентов (48 %), PAI-1 (ингибитор активаторов плазминогена-1) у 40 (62 %), протромбин F2 G20210A у 25 (38 %); дефицит антитромбина III у 5 (7,6 %) и проте-

Поэтому, в последнее время активно используются альтернативные препараты, для проведения профилактики тромбозов у пациентов, которым по каким либо причинам противопоказан варфарин. Наиболее эффективными и удобными в применении считаются оральные антикоагулянты – прямой ингибитор тромбина дабигатран [7], и прямые ингибиторы фактора Ха – ривароксабан [8] и аписабан [9]. Варфарин, в настоящее время, является препаратом выбора только у больных с искусственными клапанами сердца [10].

носительство генетических факторов повышенной свертываемости крови, без клинических проявлений и изменений в коагулограмме обозначается термином – «факторы тромбогенного риска», наличие при этом определенной лабораторными методами гиперкоагуляции или активация тромбоцитов, но без зарегистрированных фактов тромботических осложнений – термином «состояние тромботической готовности» [5]. Изучены амбулаторные карты 65 пациентов с диагнозом «наследственная гематогенная тромбофилия».

ина С у 12 (18 %); гипергомоцистеинемия у 25 (38 %), антифосфолипидный синдром у 15 (24 %) пациентов.

Неотложная терапия тромбозов различных локализаций проводилась в соответствии с принятыми стандартами.

Препарат дабигатрана (прадакса), для профилактики тромбообразования был назначен 35 больным с наследственной гематогенной тромбофилией в возрасте от 20 до 50 лет. В анамнезе диагностированы: у 21 пациента – ТЭЛА (в 14 случаях рецидивирующая), у 5 – ишемический инсульт, у 2 – инфаркт миокарда, у 20 имела место патология сосудов нижних конечностей. Длительность приема дабигатрана от шести лет, до нескольких месяцев. Доза препарата подбиралась индивидуально от 150 до 300 мг в сутки.

Препарат ривароксабана (ксарелто) для профилактики тромбообразования назначен 20 больным с наследственной гематогенной тромбофилией в возрасте от 18 до 54 лет. В анамнезе диагностированы: у 13 пациентов – ТЭЛА (в 5 случаях рецидивирующая), у 2 – ишемический инсульт, в 15 случаях имела место патология сосудов нижних конечностей. Длительность приема ривароксабана от четырех лет до нескольких месяцев. Доза препарата 10-20 мг в сутки.

У 15 пациентов, где кроме вышеперечисленных факторов, была выявлена гиперагрегация тромбоцитов, терапию дабигатраном или ривароксабаном комбинировали с препаратами ацетилсалициловой кислоты. При гипергомоцистеинемии назначали ангиовит или пентавит. Препараты протеина С и антитромбина III при их врожденном дефиците использовали по показаниям.

После назначения дабигатрана или ривароксабана ни у одного пациента не было зарегистрировано рецидивов угрожающих жизни тромботических осложнений. При применении дабигатрана не диагностировано геморрагических осложнений. В то же время у 4

пациентов получавших ривароксабан отмечались носовые кровотечения; в двух случаях они прекратились при снижении дозы с 20 до 10 мг, два пациента были переведены на дабигатран.

При этом 25 пациентов проживали в отдаленных районах и не могли регулярно контролировать коагулограмму.

Лишь 10 пациентов с диагнозом «наследственная гематогенная тромбофилия» в настоящее время при-

нимают варфарин. Это пациенты, давно применяющие этот препарат, хорошо контролируемые показатели коагулограммы (в первую очередь МНО) и отказавшиеся переходить на новые оральные антикоагулянты в силу вышеуказанных причин или по финансовым соображениям. У 5 из них в анамнезе была диагностирована ТЭЛА (в 2 случаях рецидивирующая), у одной пациентки – ишемический инсульт, у всех диагностирована патология сосудов нижних конечностей.

Выводы

1. В большинстве случаев первой манифестацией наследственной гематогенной тромбофилии является ТЭЛА.

2. Во всех случаях диагностирована комбинированная форма гематогенной тромбофилии. Среди клинически значимых тромбогенных факторов преобладала мутация PAI-1 – 62 %, реже встречались мутации F5 Лейден – 48 %, протромбина F2 G20210A – 38 % (во всех случаях гомозиготы), дефицит антитромбина III – 7,6 % и протеина С – 18 %. Кроме наследственных, в ряде случаев имели место приобретенные тромбогенные факторы – гипергомоцистеинемия (38 %), и антифосфолипидный синдром (24 %).

3. Молодой возраст пациента, наследственный анамнез по патологическому тромбообразованию, от-

сутствие провоцирующих факторов для тромбозов является основанием для подозрения и полного обследования на гематогенную тромбофилию.

4. Препараты дабигатрана и ривароксабана являются эффективными средствами профилактики тромбообразования у подобных пациентов. Своевременная диагностика заболевания и назначение адекватной противотромботической терапии способствует безрецидивному течению заболевания.

5. Высокая эффективность, редкие геморрагические осложнения дабигатрана и ривароксабана позволяют использовать эти препараты у пациентов, проживающих в районах отдаленных от крупных медицинских центров.

Литература

1. Баркаган З.С. Предтромботические состояния и тромбофилии // Руководство по гематологии / Под ред. А.И. Воробьева. – М.: Ньюдиамед, 2005. Т. 3. – С. 133-147.

2. Белоусов Ю.Б., Кукес В.Г., Лепяхина В.К., Петрова В.И. Клиническая фармакология. Национальное руководство. – М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2009. – 965 с.

3. Бокарев И.Н., Попова Л.В., Козлова Т.В. Тромбозы и противотромботическая терапия в клинической практике. – М.: МИА, 2009. – 511 с.

4. Войцеховский В.В. Применение дабигатрана для профилактики тромбообразования у больных гематогенными тромбофилиями // Амурский медицинский журнал. – 2014. – № 1 (5). – С. 92-100.

5. Момот А.П. Современные методы распознавания состояния тромботической готовности. – Барнаул: Издательство Алтайского государственного университета, 2011. – 138 с.

6. Bates S.M., Greer I., Pabinger I., Sofaer S., Hirsh J., American College of Chest Physicians. Venous Thromboembolism, Thrombophilia, Antithrombotic Therapy, and Pregnancy American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition) // Chest. – 2008. – Vol. 133. – P. 844-886.

7. Eriksson B.I., Dahl O.E., Rosencher N., Kurth A.A., van Dijk C.N., Frostick S.P., Prins M.H., Hettiarachchi R., Hantel S., Schnee J., Büller H.R., RE-NOVATE Study Group. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for preven-

tion of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial // Lancet. – 2007. – № 370. – P. 949-956.

8. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J., Pan Guohua, Singer D.E., Werner H., Breithardt G., Halperin J.L., Hankey G.J., Piccini J.P., Becker R.C., Nessel C.C., Paolini J.F., Berkowitz S.D., Fox K.A.A., Califf R.M. and the ROCKET AF Steering Committee, for the ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation // N. Engl. J. Med. – 2011. – № 365. – P. 883-891.

9. Raskob G.E., Gallus A.S., Pineo G.F., Chen D., Ramirez L.M., Wright R. T., Lassen M.R. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip or knee replacement: pooled analysis of major venous thromboembolism and bleeding in 8464 patients from the ADVANCE-2 and ADVANCE-3 trials // J. Bone Joint Surg. Br. – 2012. – № 94. – P. 257-264.

10. Stephen H. McKellar, Stuart Abel, Christopher L. Camp, Rakesh M Suri, Mark H. Ereth, Hartzell V. Schaff. Effectiveness of dabigatran etexilate for thromboprophylaxis of mechanical heart valves // The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. – 2011. – June, 141 (6). – P. 1410-1416.

11. World Health Organization: Inherited Thrombophilia: Report of a Joint WHO. International Society of Thrombosis and Haemostasis (ISTH) Meeting. – Geneva: World Health Organization, 1995.

Literature

1. Barkagan, Z.S. Prethrombotic state and thrombophilia // Manual on Hematology / Ed. by A.I. Vorobyov. – M.: Newdiamed, 2005. – Vol. 3. – P. 133-147.

2. Belousov Yu.B., Kukes.V.G., Lepakhina V.K., Petrova V.I. Clinical pharmacology. National Guide. – M.: «GEOTAR-Media», 2009. – 965 p.

3. Bokarev I.N., Popova L.V., Kozlova T.V. Thrombosis and antithrombotic therapy in clinical practice. – M.: MIA, 2009. – 511 p.
4. Voitsekhovskiy V.V. The use of dabigatran for the prevention of thrombosis in patients with hemato-genous thrombophilia // Amur medical journal. – 2014. – № 1 (5). – P. 92-100.
5. Momot A.P. Modern methods of recognition of thrombotic readiness. – Barnaul: Publishing House of Altai State University, 2011. – 138 p.
6. Bates S.M., Greer I., Pabinger I., Sofaer S., Hirsh J., American College of Chest Physicians. Venous Thromboembolism, Thrombophilia, Antithrombotic Therapy, and Pregnancy American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition) // Chest. – 2008. – Vol. 133. – P. 844-886.
7. Eriksson B.I., Dahl O.E., Rosencher N., Kurth A.A., van Dijk C.N., Frostick S.P., Prins M.H., Hettiarachchi R., Hantel S., Schnee J., Büller H.R., RE-NOVATE Study Group. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomized, double-blind, non-inferiority trial // Lancet. – 2007. – № 370. – P. 949-956.
8. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J., Pan Guohua, Singer D.E., Werner H., Breithardt G., Halperin J.L., Hankey G.J., Piccini J.P., Becker R.C., Nessel C.C., Paolini J.F., Berkowitz S.D., Fox K.A.A., Califf R.M. and the ROCKET AF Steering Committee, for the ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation // N. Engl. J. Med. – 2011. – № 365. – P. 883-891.
9. Raskob G.E., Gallus A.S., Pineo G.F., Chen D., Ramirez L-M., Wright R. T., Lassen M. R. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip or knee replacement: pooled analysis of major venous thromboembolism and bleeding in 8464 patients from the ADVANCE-2 and ADVANCE-3 trials // J. Bone Joint Surg. Br. – 2012. – № 94. – P. 257-264.
10. Stephen H. McKellar, Stuart Abel, Christopher L. Camp, Rakesh M Suri, Mark H. Ereth, Hartzell V. Schaff. Effectiveness of dabigatran etexilate for thromboprophylaxis of mechanical heart valves // The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. – 2011. – June, 141 (6). – P. 1410-1416.
11. World Health Organization: Inherited Thrombophilia: Report of a Joint WHO International Society of Thrombosis and Haemostasis (ISTH) Meeting. – Geneva: World Health Organization, 1995.

Координаты для связи с авторами: Войцеховский Валерий Владимирович – д-р мед. наук, зав. кафедрой госпитальной терапии с курсом фармакологии АГМА, тел. 8-(4162)-49-54-97, e-mail-voitsehovskij@yandex.ru.



УДК 616.34-008.14/15-036:615.281

О.В. Крапивная¹, С.А. Алексеенко²

ВЛИЯНИЕ ДЛИТЕЛЬНОЙ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ МЕБЕВЕРИНОМ, ЛАКТУЛОЗОЙ, РИФАКСИМИНОМ И ПРОБИОТИКАМИ НА КЛИНИЧЕСКУЮ СИМПТОМАТИКУ, ЭРАДИКАЦИЮ СИНДРОМА ИЗБЫТОЧНОГО БАКТЕРИАЛЬНОГО РОСТА, ПОКАЗАТЕЛИ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ И ЧАСТОТУ РЕЦИДИВОВ У БОЛЬНЫХ СИНДРОМОМ РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА С ЗАПОРОМ В СОЧЕТАНИИ С СИНДРОМОМ ИЗБЫТОЧНОГО БАКТЕРИАЛЬНОГО РОСТА

¹НУЗ «Дорожная клиническая больница на станции Хабаровск-1 ОАО «РЖД», 680022, ул. Воронежская, 49;

²Дальневосточный государственный медицинский университет,
680000, ул. Муравьева-Амурского, 35, тел. 8-(4212)-76-13-96, г. Хабаровск

Резюме

Больные (n=180) с синдромом раздраженного кишечника с запором (СРК-З) в сочетании с синдромом избыточного бактериального роста (СИБР) (128 женщин, средний возраст – 36,0±1,0 лет) были разделены на три группы, сопоставимые по полу, возрасту, степени тяжести СРК: основная (I) и две группы сравнения (II и III). Пациенты группы I (n=75) принимали мебеверин 0,4 г/сут. в комбинации с лактулозой 30 мл/сут. в течение 3 месяцев в сочетании с тремя курсами последовательной терапии, проводимой без перерыва, включавшей рифаксимин 0,8 г/сут. 6 дней, затем *Saccharomycus boulardii* 0,5 г/сут. 10 дней, затем пробиотик «Бифиформ», 2 капс/сут. 15 дней. Пациенты группы II (n=50) получали мебеверин 0,4 г/сут. и лактулозу 30 мл/сут. в течение месяца, в сочетании с одним курсом последовательной терапии рифаксимином и пробиотиками в тех же дозах. Пациентам группы III (n=55) проводилась терапия мебеверинном 0,4 г/сут. в комбинации с лактулозой 30 мл/сут. в течение 3 месяцев. До