

## ПРАКТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРОДЛЕНИЯ ТЕРАПИИ ЭНОКСАПАРИНОМ ДО ОДНОГО МЕСЯЦА В АМБУЛАТОРНЫХ УСЛОВИЯХ У БОЛЬНЫХ ВЕНОЗНЫМИ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИМИ ОСЛОЖНЕНИЯМИ

Н. М. Воробьева<sup>1</sup>, А. Б. Добровольский<sup>1</sup>, Е. В. Титаева<sup>1</sup>, О. В. Ермолина<sup>1</sup>, Т. В. Балахонова<sup>1</sup>, З. Б. Хасанова<sup>1</sup>, А. И. Кириенко<sup>2</sup>, Е. П. Панченко<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» МЗ РФ,

<sup>2</sup> ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ, г. Москва

Венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО), объединяющие тромбоз глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА), являются распространенными заболеваниями. Ежегодно в общей популяции на 1 тыс. человек регистрируется 1–2 случая ВТЭО [1]. Смертность от ТЭЛА также достаточно высока и занимает третье место в структуре причин смерти от сердечно-сосудистой патологии, уступая лишь инфаркту миокарда и инсульту [2]. Венозные тромбозы опасны своими осложнениями. Так, частота рецидивов ВТЭО достигает 25% в течение 5 лет [3], а у 20–50% больных в течение 2 лет после эпизода ТГВ развивается посттромботическая болезнь [4], существенно ухудшающая качество жизни пациентов. Учитывая, что ВТЭО нередко возникают у лиц молодого возраста и приводят к стойкой утрате трудоспособности у многих из них, проблема ВТЭО считается не только медицинской, но и социальной.

Лечение эпизода ВТЭО подразумевает использование парентеральных и пероральных антикоагулянтов. В соответствии с рекомендациями [5, 6] стандартный подход к терапии ВТЭО включает короткий курс (не менее 5 дней) нефракционированного гепарина (НФГ) с последующим переходом на пероральный прием антагонистов витамина К (АВК), в частности варфарина. При этом имеются основания полагать, что продление терапии парентеральными антикоагулянтами (прежде всего низкомолекулярными гепаринами) может оказаться

не менее эффективным и столь же безопасным, как и стандартная терапия НФГ и варфарином. Такое предположение основано на результатах трех исследований, выполненных у онкологических больных с эпизодом ВТЭО [7–9]. Во всех этих работах использовали один из низкомолекулярных гепаринов (НМГ) – дальтепарин, который назначали в лечебных дозах в первый месяц терапии и в профилактических – в последующие 5 мес. Было показано, что по сравнению с приемом АВК терапия дальтепарином была связана с меньшей частотой рецидивов ВТЭО в одном исследовании [7] и меньшей частотой кровотечений в другом [9]. При объединении результатов трех исследований относительный риск составил 0,56 (95% доверительный интервал (ДИ) 0,38–0,82) для рецидива ВТЭО; 1,01 (95% ДИ 0,62–1,64) для большого кровотечения; 0,92 (95% ДИ 0,78–1,10) для смертности. Полученные результаты позволили экспертам рекомендовать использование НМГ у онкологических больных с эпизодом ВТЭО в первые 6 мес. лечения с последующим продлением терапии АВК или НМГ неопределенно долго или до излечения рака.

Поскольку целесообразность продления терапии НМГ у всех больных ВТЭО окончательно не ясна, нами было проведено исследование, целью которого являлось изучение эффективности и безопасности продления терапии лечебными дозами эноксапарина до одного месяца у больных, перенесших эпизод ВТЭО. По нашим данным, продление терапии энок-

сапарином до одного месяца оказалось значительно эффективнее стандартного лечения НФГ и варфарином в отношении восстановления кровотока в окклюзивно тромбированных венах. Поскольку полученные результаты представлены в наших ранее опубликованных работах [10–13], в настоящей статье мы подробно рассмотрим практические аспекты, касающиеся эффективности и безопасности продления терапии эноксапарином до одного месяца в амбулаторных условиях.

### Материал и методы исследования

В исследовании приняли участие 32 пациента (15 мужчин, 17 женщин) в возрасте 25–76 лет с первым или повторным эпизодом ТГВ/ТЭЛА, не имевшие противопоказаний для антикоагулянтной терапии. Больных с известной непереносимостью или аллергическими реакциями на антикоагулянты, с геморрагическими осложнениями в анамнезе, наличием заболеваний или состояний, потенциально опасных развитием кровотечений, а также при невозможности адекватного контроля над терапией в исследование не включали.

Для подтверждения диагноза ТГВ всем больным было выполнено ультразвуковое дуплексное ангиосканирование нижних или верхних конечностей. При подозрении на ТЭЛА с целью верификации диагноза проводили перфузионную сцинтиграфию легких, ангиопульмонографию или мультиспиральную компьютерную томографию органов грудной полости с контрастированием легочных артерий.

Перед назначением антикоагулянтов всем больным провели общеклиническое обследование, включавшее общие анализы крови и мочи, анализ мочи по Нечипоренко, биохимический анализ крови, ультразвуковое исследование внутренних органов, фиброгастродуоденоскопию, рентгенографию органов грудной полости.

В качестве антикоагулянта для начального лечения эпизода ВТЭО все больные по-

лучали эноксапарин (Клексан, Sanofi-Aventis) в лечебных дозах (1 мг/кг подкожно каждые 12 ч) с продлением терапии до одного месяца, после чего их переводили на прием варфарина при помощи алгоритмов [14]. Большинство пациентов начинали терапию эноксапарином в стационаре и продолжали в амбулаторных условиях. Перевод больных с эноксапарина на варфарин также осуществляли амбулаторно. Лишь у нескольких больных, тяжесть состояния которых потребовала длительного стационарного лечения, весь период терапии эноксапарином и переход на прием варфарина происходил в условиях стационара.

Нагрузочную дозу варфарина 5,0–7,5 мг назначали на 28–31-й день терапии эноксапарином. Международное нормализованное отношение (МНО) определяли на 3-й день приема варфарина. Далее дозу варфарина подбирали с учетом уровня МНО (контроль каждые 2–3 дня) до достижения целевых показателей (2,0–3,0). Дозу эноксапарина уменьшали вдвое при достижении уровня МНО 1,8–2,0. Препарат отменяли при значениях МНО  $\geq 2,0$ . После получения последовательно двух близких значений МНО в пределах терапевтического диапазона (2,0–3,0) дозу варфарина считали подобранной, следующий контроль МНО осуществляли через 1 мес. Всем пациентам впоследствии было выполнено фармакогенетическое исследование полиморфизмов генов CYP2C9 и VKORC1, однако подбор дозы варфарина во всех случаях проводили эмпирическим путем.

Исходно и через 1 мес. от начала терапии эноксапарином всем больным выполнили ультразвуковое дуплексное ангиосканирование конечностей и определение уровня Д-димера.

Ультразвуковое исследование выполняли на аппарате PHILIPS EnVisor HD (США) методом компрессионной ультрасонографии. При этом определяли наличие или отсутствие тромбов в глубоких венах, характер тромба (окклюзивный, реканализованный, флотирующий), количество тромбированных вен, а также вычисляли «размер» тромбов, выраженный в баллах. В свя-

зи с отсутствием общепринятых количественных критериев определения «размера» тромба для его оценки мы использовали собственную шкалу, которая учитывала характер и «объем» тромба, представленные в виде одного показателя. Для этого каждой вене присваивали определенное количество баллов в зависимости от характера тромба: 2 балла соответствовали окклюзивному тромбу; 1 балл – реканализованному или флотирующему; 0 баллов – отсутствию тромба. Количество баллов суммировали в соответствии с общим количеством тромбированных вен у конкретного пациента. При двусторонней локализации тромбов количество баллов подсчитывали отдельно для каждой конечности, полученные баллы суммировали. О динамике тромбов судили по показателю  $\Delta\%$  (дельта-процент), который рассчитывали по формуле:  $\Delta\% = [(N_1 - N_0) / N_0] \times 100\%$ , где  $N_0$  – количество тромбированных вен исходно,  $N_1$  – количество тромбированных вен через 1 мес. лечения.

Содержание в крови Д-димера определяли методом латексной агглютинации с ис-

пользованием наборов реактивов «STA LIATEST® D-DI» (Diagnostica Stago). Нормальное значение Д-димера крови  $<0,5$  мкг/мл.

Больных наблюдали в течение 1 мес. Учитывали следующие конечные точки: рецидивы ТГВ/ТЭЛА; смерть вследствие ТЭЛА; геморрагические осложнения. Диагностику рецидивов ТГВ/ТЭЛА проводили в соответствии с существующими рекомендациями [5, 6]. Геморрагические осложнения разделяли на большие и малые кровотечения согласно классификации, предложенной S. D. Fihn и соавт. [15].

Для контроля безопасности лечения всем больным определяли количество тромбоцитов исходно и через 3 нед. от начала терапии эноксапарином. В период перевода с эноксапарина на варфарин контролировали анализ мочи по Нечипоренко 1 раз в 3 дня.

Клиническая характеристика больных представлена в *таблице 1*. Среди обследованных незначительно преобладали женщины – 53%. Медиана возраста составила 54 года. У большинства (75%) пациентов был изолированный ТГВ, у 2 больных – изолированная

Таблица 1. Характеристика больных ВТЭО (n = 32)

Показатель	Значение
Мужской пол, n (%)	15 (47%)
Возраст, лет [Ме (25%; 75%)]	54 (42; 65)
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup> [Ме (25%; 75%)]	27,6 (25,0; 33,6)
Ожирение, n (%)	14 (44%)
Курение на момент включения в исследование, n (%)	5 (16%)
Изолированный ТГВ, n (%)	24 (75%)
Изолированная ТЭЛА, n (%)	2 (6%)
ТГВ + ТЭЛА, n (%)	6 (19%)
ТГВ нижних конечностей, n (%)	26 (81%)
ТГВ верхних конечностей, n (%)	4 (13%)
Нет признаков ТГВ, n (%)	2 (6%)
Изолированный ТГВ голени, n (%)	6 (19%)
Двусторонний ТГВ, n (%)	2 (6%)
Повторный эпизод ВТЭО, n (%)	11 (34%)
Семейный анамнез ВТЭО, n (%)	3 (9%)
Идиопатический (беспричинный) эпизод ВТЭО, n (%)	12 (38%)

ТЭЛА, у каждого пятого больного имело место сочетание ТГВ и ТЭЛА. У пациентов с изолированной ТЭЛА при проведении ультразвукового сканирования вен нижних и верхних конечностей признаков ТГВ обнаружено не было. В первом случае причиной ТЭЛА стало тромбообразование в зоне выполнения радиочастотной абляции кавотрикуспидального истмуса, во втором – источник тромбоэмболии остался невыявленным. Подавляющее большинство (81%) больных имели ТГВ нижних конечностей, 13% – верхних. Двусторонняя локализация тромбоза была у 6% больных, что было характерно только для ТГВ нижних конечностей. У каждого третьего больного настоящий эпизод ВТЭО был повторным. Почти у 40% пациентов эпизод ВТЭО был идиопатическим (беспричинным).

Как следует из *таблицы 2*, пациенты, перенесшие ВТЭО, имели различные сопутствующие заболевания и в целом оказались до-

статочно «тяжелой» категорией больных. Почти 70% из них страдали патологией сердечно-сосудистой системы. У части больных имелись заболевания, негативно влияющие на прогноз: активный рак, антифосфолипидный синдром, хроническая сердечная недостаточность, тяжелая легочная гипертензия. Также довольно высокой оказалась частота заболеваний, являющихся потенциальными источниками кровотечений, – мочекаменной болезни и язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки.

Статистическая обработка данных выполнена с использованием программы SPSS 17.0 for Windows (США). Использовали методы непараметрической статистики. Результаты представлены как медиана (25-й процентиль; 75-й процентиль). Динамику количественных показателей на фоне терапии оценивали при помощи критерия Вилкоксона для зависимых выборок. Статистически значимыми считали различия при двустороннем  $p < 0,05$ .

Таблица 2. Факторы риска ВТЭО и сопутствующие заболевания у больных ВТЭО (n = 32)

Показатель	n (%)
Сердечно-сосудистые заболевания, n (%):	22 (69%)
Артериальная гипертония	13 (41%)
Ишемическая болезнь сердца	8 (25%)
Инфаркт миокарда в анамнезе	4 (13%)
Стабильная стенокардия	3 (9%)
Фибрилляция предсердий	6 (19%)
Хроническая сердечная недостаточность	4 (13%)
Реваскуляризация миокарда в анамнезе	2 (6%)
Метаболический синдром	5 (16%)
Механический протез клапана сердца	1 (3%)
Постоянный искусственный водитель ритма	2 (6%)
Сахарный диабет, n (%)	4 (13%)
Инсульт в анамнезе, n (%)	2 (6%)
Антифосфолипидный синдром, n (%)	1 (3%)
Злокачественные новообразования в анамнезе, n (%)	2 (6%)
Активный рак, n (%)	2 (6%)
Хроническая обструктивная болезнь легких, n (%)	2 (6%)
Варикозная болезнь нижних конечностей, n (%)	16 (50%)
Легочная гипертензия любой этиологии, n (%)	4 (13%)
Мочекаменная болезнь, n (%)	8 (25%)
Язвенная болезнь желудка или 12-перстной кишки, n (%)	4 (13%)

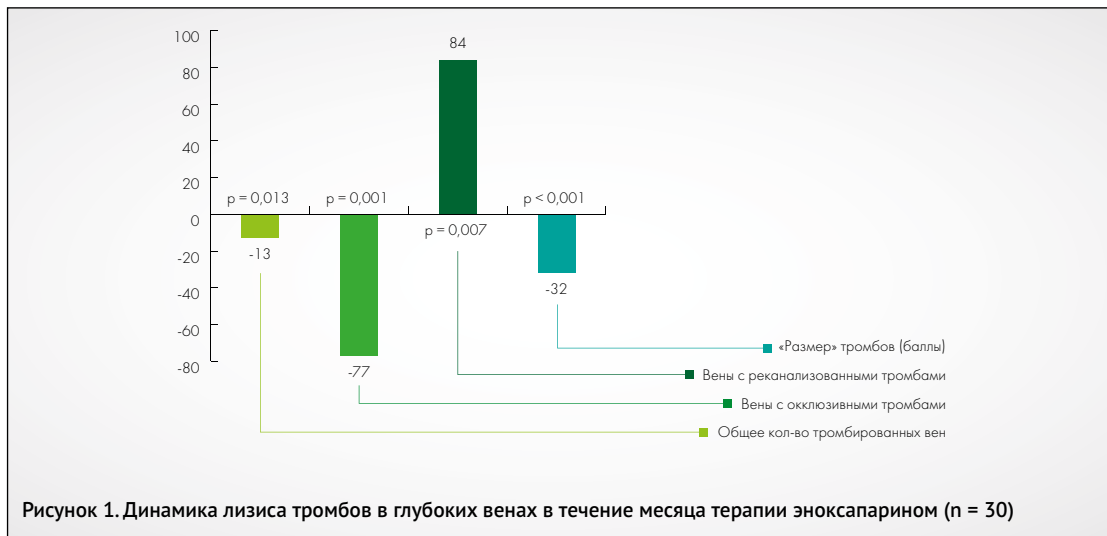


Рисунок 1. Динамика лизиса тромбов в глубоких венах в течение месяца терапии эноксапарином (n = 30)

## Результаты

Суточная доза эноксапарина варьировала от 120 до 240 (медиана 160, интерквартильный размах 145–160) мг. Длительность лечения составила 38 (33; 44) дней. У одного больного продолжительность лечения эноксапарином была 75 дней, что было обусловлено трудностями подбора дозы варфарина; у остальных пациентов она варьировала от 31 до 50 дней.

Тромбоз глубоких вен был у 30 из 32 больных. Исходно эти пациенты суммарно имели 99 тромбированных вен, в т. ч. 64 вены с окклюзивными тромбами, 32 – с реканализованными и 3 вены с флотирующими. Суммарный «размер» тромбов составлял 154,5 балла. Терапия эноксапарином в течение месяца способствовала значительному улучшению проходимости глубоких вен (рис. 1). Так, общее количество тромбированных вен уменьшилось на 13% ( $p = 0,013$ ), вен с окклюзивными тромбами – на 77% ( $p = 0,001$ ), «размер» тромбов – на 32% ( $p < 0,001$ ). Число вен с реканализованными тромбами возросло на 84% ( $p = 0,007$ ), а также полностью исчезли все имевшиеся исходно флотирующие тромбы.

Исходное содержание Д-димера определили в среднем через 24 (7; 38) дня от нача-

ла симптомов ВТЭО. Его уровень варьировал от 0,02 до 8,44 (медиана 1,50, интерквартильный размах от 0,63 до 2,29) мкг/мл и превышал норму у 87% больных. Через 1 мес. от начала лечения эноксапарином уровень Д-димера значительно снизился – с 1,50 (0,63; 2,29) до 0,28 (0,13; 0,49) мкг/мл ( $p < 0,001$ ) (рис. 2) – и соответствовал норме у 77% больных.

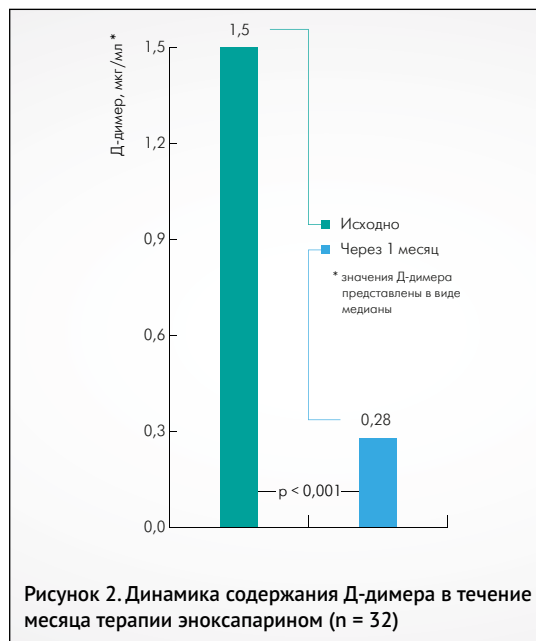


Рисунок 2. Динамика содержания Д-димера в течение месяца терапии эноксапарином (n = 32)

В течение месяца терапии эноксапарином у 1 больного возник рецидив ТГВ, повторных эпизодов ТЭЛА не было. Таким образом, частота рецидивов ТГВ составила 3,1%. Рецидив ТГВ случился у мужчины 33 лет, не сопровождался симптомами и был выявлен во время планового визита через 1 мес. лечения. Исходно у него имел место окклюзивный тромбоз глубоких вен голени, подколенной и бедренной вен справа, по поводу которого ему была выполнена перевязка бедренной вены. Данный пациент не отличался приверженностью лечению, без разрешения врача уехал на отдых за границу, самостоятельно прекратил инъекции эноксапарина на период поездки и не получал препарат в течение 1 нед. Через 1 мес. от начала лечения был выявлен вновь образовавшийся флотирующий тромб в общей бедренной вене выше места перевязки бедренной вены. В связи с рецидивом ТГВ пациент был госпитализирован в хирургический стационар, где ему имплантировали кава-фильтр. Наиболее вероятно, что в данном случае рецидив ТГВ был обусловлен именно временным прекращением антикоагулянтной терапии.

Частота кровотечений в течение месяца терапии эноксапарином составила 6,3%. Геморрагические осложнения были представлены двумя эпизодами гематурии на фоне сопутствующего нефролитиаза. Оба геморрагических эпизода были расценены как малые кровотечения. У одного из этих пациентов эпизод гематурии возник на фоне приема ацетилсалициловой кислоты (АСК) 150 мг/сут и клопидогрела 75 мг/сут одновременно с эноксапарином 160 мг/сут. Данный больной перенес чрескожное коронарное вмешательство (баллонную ангиопластику и стентирование правой коронарной артерии), по поводу которого ему назначили двойную антитромботическую терапию. На 9-й день после вмешательства возник ТГВ, в связи с чем была начата терапия эноксапарином в дозе 160 мг/сут. На 3-й день лечения эноксапарином в общем анализе мочи обнаружили неизмененные эритроциты в количестве

48–50 в поле зрения, цвет мочи при этом не изменился. В анамнезе у пациента двусторонний нефролитиаз, уретеролитотомия (около 20 лет назад), кисты обеих почек, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, хронический калькулезный простатит. Причиной появления в моче неизмененных эритроцитов посчитали хронический калькулезный простатит, в связи с чем АСК отменили, прием клопидогрела продолжили в прежней дозе, а дозу эноксапарина уменьшили до 120 мг/сут. Через 3 дня в контрольном анализе мочи эритроциты отсутствовали. Терапию эноксапарином продолжили до 1 мес. в дозе 120 мг/сут. Кроме того, данный пациент оказался носителем полиморфизмов генов CYP2C9\*1/\*3 и GA VKORC1 и исходно имел «низкий» (77%) уровень активируемого тромбином ингибитора фибринолиза (АТИФ), что также могло способствовать развитию геморрагических осложнений, поскольку, по нашим же данным [16, 17], значения АТИФ менее 90% ассоциируются с 4–6-кратным повышением риска кровотечений.

Необходимо отметить, что эноксапарин в сочетании с двойной антитромботической терапией получали 2 из 32 больных. У второго пациента геморрагических осложнений не было.

Терапия эноксапарином в течение месяца не приводила к развитию тромбоцитопении. Количество тромбоцитов в процессе лечения практически не изменилось – 246 (210; 297)  $\times 10^9$ /л до начала терапии и 224 (210; 280)  $\times 10^9$ /л через 3 нед. лечения ( $p = 0,6$ ).

У двух больных по жизненным показаниям эноксапарин применяли на фоне исходной тромбоцитопении с ежедневным контролем количества тромбоцитов. В обоих случаях терапию эноксапарином проводили в условиях стационара. У первого пациента с первичным антифосфолипидным синдромом, рецидивирующими тромбоэмболиями в систему легочной артерии и тяжелой легочной гипертензией количество тромбоцитов до начала терапии эноксапарином (120 мг/сут) было 40  $\times 10^9$ /л, при этом на фоне лечения усугубления тромбо-



цитопении отмечено не было. Через 3 нед. лечения количество тромбоцитов составило  $76 \times 10^9/\text{л}$ , максимальное количество тромбоцитов за весь период терапии эноксапарином –  $105 \times 10^9/\text{л}$ .

У второго больного, получавшего химиотерапию по поводу глиобластомы головного мозга, количество тромбоцитов до начала терапии эноксапарином в дозе 160 мг/сут составило  $102 \times 10^9/\text{л}$ . На 2-й день лечения число тромбоцитов снизилось до  $81 \times 10^9/\text{л}$ , что было расценено как побочное действие химиотерапии, а не эноксапарина, поскольку одновременно уменьшились количество лейкоцитов, содержание гемоглобина и гематокрит. По согласованию с онкологом химиотерапия была прекращена, через 5 дней количество тромбоцитов увеличилось до  $150 \times 10^9/\text{л}$ . По окончании лечения эноксапарином число тромбоцитов составило  $222 \times 10^9/\text{л}$ . В обоих случаях лечение эноксапарином не прерывали.

Ни у одного больного не было зафиксировано повышения уровня печеночных ферментов более чем в 3 раза от верхней границы нормы.

Мы располагаем опытом перевода 24 из 32 пациентов с эноксапарина на варфарин в амбулаторных условиях (у 2 больных с активным раком была продолжена терапия эноксапарином в профилактических дозах, в остальных случаях переводом больных занимались лечащие врачи стационара). Поскольку подбор дозы варфарина во всех случаях проводили эмпирическим путем (до получения результа-

тов генотипирования по CYP2C9 и VKORC1), большинство пациентов начинали прием варфарина со стандартной стартовой дозы 5 мг. Только у 4 больных в качестве стартовой дозы использовали 7,5 мг варфарина. Более высокую стартовую дозу назначали пациентам, ранее принимавшим варфарин, поддерживающая доза которого превышала 7,5 мг/сут.

Медиана времени, необходимого для достижения целевых значений МНО, составила 10 (6; 13) дней (табл. 3). У 25% больных при подборе дозы варфарина регистрировали эпизоды чрезмерной гипокоагуляции (МНО > 3,0). Длительность комбинированной терапии эноксапарином и варфаринотерапией была 9 (6; 13) дней. Этот период оказался в среднем на 1 день короче, чем время, необходимое для достижения целевых значений МНО, из-за того, что у некоторых пациентов эноксапарин отменили при показателях МНО, находившихся в пределах 1,8–2,0. Подобранная доза варфарина варьировала от 2,5 до 11,25 мг/сут и составила 6,9 (6,3; 8,8) мг/сут.

В период перехода с терапии эноксапаринотерапией на прием варфарина у одного больного возникло фатальное кровотечение (внутричерепное кровоизлияние). Мужчина 62 лет с первым эпизодом ТГВ в сочетании с ТЭЛА не имел сопутствующих заболеваний, отмечал только редкие эпизоды повышения артериального давления максимально до 160/100 мм рт. ст. Доза эноксапарина составляла 160 мг/сут. На 31-й день терапии эноксапаринотерапией начал принимать варфарин в стартовой дозе

Таблица 3.

Значения МНО в период подбора дозы варфарина при переводе больных с эноксапарина на варфарин (n = 24)

День приема варфарина	Значения МНО			
	Медиана	25%; 75%	Минимум	Максимум
Исходно до приема варфарина	1,05	1,00; 1,13	0,88	1,17
3-й	1,11	1,05; 1,24	0,98	1,73
5-й	1,73	1,27; 2,37	0,99	2,84
7-й	1,98	1,77; 2,79	1,10	3,22
10-й	2,00	1,58; 2,41	1,03	4,33

5 мг/сут. На 3-й день приема варфарина МНО было 1,11, доза варфарина была увеличена на 1/2 таблетки до 6,25 мг/сут. На 5-й день МНО составило 1,59, дозу варфарина увеличили на 1/4 таблетки до 6,875 мг/сут. Также больной продолжал инъекции эноксапарина в дозе 160 мг/сут. На 6-й день приема варфарина больной внезапно потерял сознание и упал на улице, врачами бригады скорой помощи была выявлена дыхательная недостаточность и начата искусственная вентиляция легких. Пациента доставили в стационар, где он скончался, не приходя в сознание. Из анамнеза известно только то, что утром он жаловался на интенсивную головную боль. Мы не располагаем информацией о том, была ли проведена магнитно-резонансная томография головного мозга и каким был окончательный диагноз, поскольку патологоанатомическое исследование в данном случае не проводили. Можно только предполагать с высокой долей вероятности, что у больного возникло внутримозговое кровоизлияние. Причиной кровоизлияния мог быть как геморрагический инсульт, так и разрыв аневризмы внутримозговой артерии или артериовенозной мальформации. Фармакогенетическое тестирование, выполненное ретроспективно после смерти больного, обнаружило «дикий» генотип CYP2C9 и гетерозиготный генотип GA VKORC1, т. е. генетических факторов, ассоциированных со значимым повышением риска кровотечений, выявлено не было. Вместе с тем ретроспективно было обнаружено «низкое» (73%) содержание АТИФ, что, наоборот, могло оказаться одной из возможных причин случившегося кровотечения.

В остальных случаях при переводе больных с эноксапарина на варфарин геморрагических осложнений не было.

## Обсуждение

Низкомолекулярные гепарины являются продуктами химической или ферментативной деполимеризации НФГ. Уменьшение в резуль-

тате деполимеризации размеров молекул НМГ и их молекулярной массы приводит к изменению их свойств и, прежде всего, к повышению биодоступности. Если у НФГ биодоступность после подкожной инъекции составляет около 30%, то у НМГ она приближается к 100%. Высокая биодоступность НМГ обуславливает более предсказуемый и продолжительный, чем у НФГ, антикоагулянтный эффект. Безусловным преимуществом НМГ над НФГ является отсутствие необходимости лабораторного контроля, возможность использования препаратов в амбулаторных условиях и меньшая частота возникновения таких побочных эффектов, как гепарин-индуцированная тромбоцитопения и остеопороз. Все это создает предпосылки для более широкого использования НМГ в клинической практике, в т. ч. и в амбулаторных условиях. Однако отсутствие у врачей практического опыта применения НМГ в амбулаторных условиях и опасность развития геморрагических осложнений ограничивают их использование. Поэтому в данной статье мы посчитали целесообразным представить собственный опыт применения эноксапарина у больных ВТЭО в амбулаторных условиях, а также изложить практические аспекты перевода больных с терапии эноксапарином на прием варфарина.

Наша работа демонстрирует, что при соблюдении ряда условий продление терапии эноксапарином до одного месяца может быть достаточно эффективным и вполне безопасным. Во-первых, перед назначением антикоагулянтов больным нужно обследовать с целью выявления противопоказаний и поиска потенциальных источников кровотечений. Во-вторых, пациенты должны быть мотивированными, демонстрировать высокую приверженность лечению и выполнять все рекомендации врача. В-третьих, для повышения безопасности в период лечения нужно контролировать анализы крови и мочи. В-четвертых, при переводе пациентов с эноксапарина на варфарин важно строго придерживаться ал-



горитмов, своевременно контролировать МНО и адекватно корректировать дозу варфарина.

Об эффективности продленной терапии эноксапарином свидетельствуют значительное улучшение кровотока в глубоких венах, уменьшение «размера» тромбов почти на 1/3 от исходного, нормализация содержания Д-димера у большинства пациентов и отсутствие рецидивов ТЭЛА. Единственный случай возникновения рецидива ТГВ является примером того, насколько важны для успешного и эффективного лечения высокая приверженность и выполнение всех рекомендаций врача.

Нужно отметить, что все пациенты самостоятельно выполняли инъекции эноксапарина под кожу передней брюшной стенки. Ни у одного из них не возникло каких-либо сложностей, в т. ч. психологических проблем, с их выполнением, так же как не было и случаев отказа от предложенного способа лечения. Техника подкожных инъекций подробно описана в инструкции к препарату, тем не менее каждого больного обязательно обучали правильному их выполнению.

Геморрагические осложнения являются наиболее частыми и серьезными осложнениями антикоагулянтной терапии. Даже при тщательном контроле и соблюдении всех рекомендаций не всегда удастся их избежать. В нашем исследовании частота кровотечений в течение первого месяца оказалась невысокой и была представлена малыми геморрагиями у больных с сопутствующей мочекаменной болезнью – заболеванием, являющимся потенциальным источником кровотечений. Более того, один из этих пациентов получал двойную антитромботическую терапию в сочетании с эноксапарином, а также оказался носителем полиморфизмов генов CYP2C9\*1/\*3 и GA VKORC1 и имел «низкий» уровень АТИФ, т. е. находился в группе очень высокого риска развития геморрагических осложнений. Оба эпизода гематурии, возникшие на фоне терапии эноксапарином, не представляли угрозы для жизни пациентов и не потребо-

вали даже временного прекращения терапии эноксапарином.

Менее частым, чем кровотечения, побочным эффектом НМГ является тромбоцитопения. Особенно опасна гепарин-индуцированная тромбоцитопения. Учитывая возможные сроки ее возникновения (с 5-го по 21-й день лечения НМГ), мы контролировали количество тромбоцитов исходно и примерно через 3 нед. от начала лечения, при этом их содержание в крови на фоне терапии эноксапарином практически не менялось.

Тромбоцитопения считается относительным противопоказанием для назначения НМГ, тем не менее даже в такой ситуации их использование возможно, но с особой осторожностью. В нашем исследовании двум пациентам терапию эноксапарином начинали на фоне исходной тромбоцитопении. Это решение было принято после всесторонней оценки соотношения риск/польза у каждого из них. В обоих случаях терапию проводили по жизненным показаниям в условиях стационара с ежедневным контролем количества тромбоцитов и тщательным наблюдением за пациентами. Терапия эноксапарином у этих больных оказалась достаточно безопасной, побочных эффектов отмечено не было. Безусловно, эти случаи единичные, но они демонстрируют возможности успешного использования продленной терапии эноксапарином даже у тяжелых больных с наличием относительных противопоказаний к антикоагулянтной терапии.

Наш опыт перевода больных с эноксапарина на варфарин в амбулаторных условиях показал, что, строго придерживаясь существующих алгоритмов, для подбора адекватной поддерживающей дозы варфарина у большинства пациентов требуется около 10 дней. Только у 1 пациента перевод с эноксапарина на варфарин длился 45 дней, что было обусловлено трудностями подбора дозы и медленным приростом значений МНО. В итоге ему была подобрана доза варфарина 11,25 мг/сут, значи-

тельно превышающая среднюю поддерживающую (6,875 мг/сут) в нашем исследовании.

В период перехода с терапии эноксапарином на прием варфарина у 1 больного случилось фатальное внутримозговое кровоизлияние. Оно возникло на 6-й день одновременной терапии эноксапарином и варфаринем при значении МНО 1,59. Из заболеваний, являющихся факторами риска геморрагических осложнений, у пациента имелась только мягкая артериальная гипертензия. Учитывая обстоятельства смерти, можно предположить, что у больного имелась аневризма или мальформация сосудов головного мозга, разрыв которой мог стать причиной внезапного летального исхода. Как мы уже упоминали, одной из причин развития кровотечения также мог быть «низкий» уровень АТИФ у данного пациента. Этот случай демонстрирует, что, несмотря на все меры предосторожности и тщательный контроль, риск больших кровотечений, связанный с использованием антикоагулянтов, тем не менее существует и прогнозировать его бывает сложно. В этой связи очень важно перед назначением антикоагулянтов максимально тщательно обследовать пациентов и проводить активный поиск возможных источников кровотечений. Кроме того, этот случай наводит на предположение, что, кроме известных клинических и генетических факторов риска геморрагических осложнений, возможно существование других (в частности, коагуляционных) факторов, ассоциированных с повышением риска кровотечений. Например, наше пилотное исследование [16, 17] показало, что «низкий» (менее 90%) уровень АТИФ ассоциируется с 4-кратным увеличением риска спонтанных кровотечений и 6-кратным – кровотечениями на фоне терапевтических значений МНО. Исследования в этом направлении очень перспективны и, безусловно, помогут повысить безопасность антикоагулянтной терапии.

В заключение хотелось бы отметить, что наше исследование хоть и было небольшим по численности, но тем не менее включило достаточно тяжелых пациентов с разнообразной

сопутствующей патологией, при этом терапия эноксапарином была использована в различных клинических ситуациях (у онкологических больных, на исходном фоне тромбоцитопении, в сочетании с двойной антитромботической терапией и т. д.), что, безусловно, обогатило нашу практику. Мы также надеемся, что наш скромный опыт окажется полезен практическим врачам, а лечение больных с эпизодом ВТЭО станет более эффективным и безопасным (в т. ч. и за счет использования продленной терапии эноксапарином).

### Список литературы

1. Spencer FA, Emery C, Lessard D. et al. The Worcester Venous Thromboembolism study: a population-based study of the clinical epidemiology of venous thromboembolism. *J Gen Intern Med*, 2006;21:722–727.
2. Goldhaber SZ, Bounameaux H. Pulmonary embolism and deep vein thrombosis. *Lancet*, 2012;379:1835–1846.
3. Christiansen SC, Cannegieter SC, Koster T. et al. Thrombophilia, clinical factors, and recurrent venous thrombotic events. *JAMA*, 2005;293:2352–2361.
4. Kahn SR, Schrier I, Julian JA. Determinants and time course of the postthrombotic syndrome after acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med*, 2008;149:698–707.
5. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений. *Флебология*, 2010;4 (1).
6. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ. et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*, 2012;141 (Suppl.): e419S–e494S.
7. Lee AY, Levine MN, Baker RI. et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for prevention of recurrent venous thromboembolism in patient with cancer. *N Engl J Med*, 2003;349:146–153.

8. Hull RD, Pineo GF, Brant RF. et al. Long-term low-molecular-weight heparin versus usual care in proximal-vein thrombosis patients with cancer. *Am J Med.*, 2006;119:1062–1072.
9. Meyer G, Marjanovic Z, Valcke J. et al. Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a randomized controlled study. *Arch Intern Med.*, 2002;162:1729–1735.
10. Воробьева Н.М., Панченко Е.П., Кириенко А.И. и др. Варфарин или эноксапарин: что назначить больному венозным тромбозом в первый месяц лечения? *Терапевтический архив*, 2009;81 (9):57–61.
11. Воробьева Н.М., Панченко Е.П., Добровольский А.Б. и др. Улучшение реканализации глубоких вен и «исходы» венозных тромбоэмболических осложнений при продленной терапии эноксапарином. *Ангиология и сосудистая хирургия*, 2011;17 (1):87–94.
12. Воробьева Н.М., Панченко Е.П., Ермолина О.В. и др. Продление терапии эноксапарином до одного месяца способствует реканализации окклюзивно тромбированных глубоких вен. *Терапевтический архив*, 2011;83 (8):33–37.
13. Vorobyeva NM, Panchenko EP, Kirienko AI. et al. Prolongation of enoxaparin therapy to one month facilitates restoration of blood flow and improves 1-year outcomes in patients with venous thromboembolism. *European Heart Journal*, 2010;31 (Suppl. 1):979.
14. Панченко Е.П., Кропачева Е.С. Профилактика тромбоэмболий у больных мерцательной аритмией. М.: МИА, 2007.
15. Fihn SD, McDonell M, Martin D. et al. Risk factors for complications of chronic anticoagulation. A multicenter study. *Ann Intern Med*, 1993;118:511–520.
16. Воробьева Н.М., Панченко Е.П., Добровольский А.Б. и др. Активируемый тромбином ингибитор фибринолиза и эффективность и безопасность длительной терапии варфарином у больных венозными тромбоэмболическими осложнениями. *Терапевтический архив*, 2011;83 (12):43–48.
17. Vorobyeva NM, Dobrovolsky AB, Titaeva EV. et al. Low TAFI levels increase the risk of hemorrhagic complications during long-term warfarin therapy. *European Heart Journal*, 2012;33 (Abstract Suppl.):342.