

Оригинальное исследование

ВЛИЯНИЕ ПРОДЛЕННОЙ ТЕРАПИИ ЭНОКСАПАРИНОМ НА РИСК РЕЦИДИВА ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ И РЕКАНАЛИЗАЦИЮ ТРОМБИРОВАННЫХ ВЕН

Н.М. ВОРОБЬЕВА¹, О.В. ЕРМОЛИНА¹, Т.В. БАЛАХОНОВА¹, А.И. КИРИЕНКО², Е.П. ПАНЧЕНКО¹

В статье представлены результаты собственного исследования, посвященного изучению влияния продленной (не менее 30 дней) терапии эноксапарином (1 мг/кг подкожно каждые 12 часов) на риск рецидива венозных тромбозно-эмболических осложнений (ВТЭО) и реканализацию тромбированных глубоких вен. Для этого терапию эноксапарином сравнили со стандартным подходом к лечению (нефракционированный гепарин не менее 5 дней с переходом на прием варфарина). Продленная терапия эноксапарином оказалась значительно эффективнее стандартного лечения по влиянию на риск рецидива тромбоза глубоких вен (ТГВ) и реканализацию тромбированных глубоких вен. При этом эффект от применения эноксапарина в первый месяц лечения эпизода ВТЭО сохранялся на протяжении последующих 11 месяцев. Так, продление терапии эноксапарином ассоциировалось со снижением риска рецидива ТГВ в течение 12 месяцев антикоагулянтной терапии на 88% и с увеличением вероятности реканализации венозных окклюзий к концу первого года лечения в 2,5 раза по сравнению со стандартной терапией нефракционированным гепарином и варфарином.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: венозные тромбозно-эмболические осложнения, тромбоз глубоких вен, тромбоз эмболия легочной артерии, эноксапарин, нефракционированный гепарин, варфарин, реканализация

Венозные тромбозно-эмболические осложнения (ВТЭО), включающие тромбоз глубоких вен (ТГВ) и тромбоз эмболию легочной артерии (ТЭЛА), являются достаточно распространенными заболеваниями и возникают в общей популяции с частотой 1–2 случая на 1 тыс. человек в год [1]. Смертность от ТЭЛА также высока и занимает третье место

после инфаркта миокарда и инсульта в структуре причин смерти от сердечно-сосудистой патологии [2]. Помимо высокой заболеваемости и смертности венозные тромбозы склонны рецидивировать.

Накопительная частота рецидивов ВТЭО составляет приблизительно 25% в течение 5 лет и 30% — 10 лет [3]. Рецидивы заболевания, безусловно, ухудшают и прогноз, и качество жизни пациентов, перенесших ВТЭО. Так, рецидивирующий ТГВ ассоциируется с существенно более высокой вероятностью возникновения посттромбофлебитической болезни [4]. Реци-

¹ ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс МЗ РФ, 2ГБОУ ВПО.

² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, Москва.

диверуирующая ТЭЛА является фатальной приблизительно в 4–9% случаев [5], а также располагает больных к развитию хронической постэмболической легочной гипертензии [6].

Для лечения эпизода ВТЭО применяют парентеральные (обычно нефракционированный (НФГ) или низкомолекулярный (НМГ) гепарин, реже фондапаринукс) и пероральные антикоагулянты (чаще всего варфарин — представитель антагонистов витамина К). Согласно текущим рекомендациям [7–9], стандартный подход к терапии ВТЭО включает короткий курс (не менее 5 дней) НФГ с последующим переходом на пероральный прием варфарина. Несмотря на признанную эффективность, данному способу лечения присущи некоторые недостатки, связанные с использованием как НФГ, так и варфарина.

Основными проблемами при назначении НФГ являются низкая биодоступность (около 30% после подкожной инъекции) и связанный с ней плохо предсказуемый антикоагулянтный эффект, необходимость лабораторного контроля над терапией, нередкое развитие тромбоцитопении и геморрагические осложнения. Определенные трудности при использовании НФГ связаны с обеспечением адекватной антикоагуляции в начале лечения.

Дальнейшая терапия варфарином также имеет ряд особенностей, ограничивающих его применение. Таковыми считаются «узкое» терапевтическое окно, необходимость подбора индивидуальной дозы, множественные пищевые и лекарственные взаимодействия варфарина, потребность в регулярном лабораторном контроле, генетически обусловленная индивидуальная чувствительность к варфарину, а также серьезные кровотечения, частота возникновения которых составляет около 1,5% в год. Кроме того, начало действия варфарина наступает не сразу (через 12–72 часов), а насыщение препаратом заканчивается в среднем

к 8–10 дню, поэтому подбор индивидуальной дозы препарата требует времени и нередко длится 2–3 недели.

Между тем для эффективной профилактики рецидивов и улучшения отдаленных исходов ВТЭО необходимо максимально рано и быстро обеспечить адекватный (терапевтический) уровень антикоагуляции, что при стандартной терапии НФГ и варфарином не всегда возможно. Поэтому для скорейшего создания адекватной антикоагуляции предпочтительнее использовать препараты с быстрым началом действия и высокой биодоступностью, например НМГ. Однако недостаточно правильно выбрать антикоагулянт, важно также определить оптимальную продолжительность лечения. Одним из способов повышения эффективности антикоагулянтной терапии может быть продление курса лечения парентеральными антикоагулянтами (в частности, НМГ) свыше рекомендованных 5 дней.

Для оценки целесообразности продления терапии НМГ у больных ВТЭО мы провели собственное исследование, в котором сравнили эффективность и безопасность продления до одного месяца терапии лечебными дозами эноксапарина и стандартного подхода (короткий курс НФГ с переходом на прием варфарина). Результаты данного исследования были неоднократно представлены и обсуждены в наших предыдущих статьях [10–16]. В настоящей работе мы рассмотрим влияние продленной терапии эноксапарином на риск рецидива ВТЭО и реканализацию тромбированных глубоких вен.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследовании приняли участие 64 пациента (38 мужчин, 26 женщин) в возрасте 18–76 лет с первым или повторным эпизодом ТТВ/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.

Отбор пациентов для включения в исследование проводили в кардиологическом центре им. А.Л. Мясникова (ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ) и городской клинической больнице №1 им. Н.И. Пирогова. Проспективное наблюдение за больными осуществляли на базе кардиологического центра.

Для подтверждения диагноза ТГВ всем больным было выполнено ультразвуковое дуплексное ангиосканирование (УЗДАС) 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.

В зависимости от характера проводимой антикоагулянтной терапии больных распределили на 2 группы. Пациенты 1-й группы ($n = 32$) получили стандартную терапию, включавшую короткий (не менее 5 дней) курс НФГ с последующим переходом на прием индивидуально подобранных доз варфарина под контролем международного нормализованного отношения (МНО) с целевыми значениями 2,0–3,0. У больных 2-й группы ($n = 32$) вместо НФГ использовали лечебные (1 мг/кг подкожно каждые 12 часов) дозы эноксапарина (Клексан, Sanofi-Aventis) с продлением терапии до одного месяца, после чего их также переводили на прием варфарина. Выбор антикоагулянта для начального лечения был на усмотрение лечащего врача. Большинство пациентов начинали терапию эноксапарином в стационаре и про-

должали в амбулаторных условиях. Длительность лечения эноксапарином у всех больных составляла не менее 30 дней. Перевод больных с эноксапарина на варфарин также осуществляли амбулаторно.

Нагрузочную дозу варфарина 5,0–7,5 мг назначали на 28–31-й день терапии эноксапарином. Международное нормализованное отношение 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 выбранной, следующий контроль МНО осуществляли через 1 месяц. Всем пациентам впоследствии было выполнено фармакогенетическое исследование полиморфизмов генов CYP2C9 и VKORC1, контролирующих индивидуальную чувствительность к варфарину, однако подбор дозы варфарина во всех случаях проводили эмпирическим путем. Таким образом, начиная со второго месяца лечения пациенты обеих групп принимали варфарин. Длительность приема варфарина составила 12 месяцев.

Исходно и через 1, 3, 6 и 12 месяцев всем больным выполнили УЗДАС нижних или верхних конечностей на аппарате PHILIPS EnVisor HD (США) методом компрессионной ультрасонографии. При этом определяли наличие или отсутствие тромбов в глубоких венах, характер тромбов (окклюзивный, окклюзивный с начальной реканализацией, реканализованный, флотирующий), количество тромбированных вен, а также вычисляли «размер» тромбов, выраженный в баллах. В связи с отсутствием общепринятых количественных критериев определения «размера» тромбов для его оценки мы исполь-

ТАБЛИЦА 1. Характеристика больных ВТЭО (n = 64)

Показатель	НФГ + варфарин (n = 32)	Эноксапарин (n = 32)
Мужской пол, n (%)	22 (69%)	16 (50%)
Возраст, годы [Me (25%; 75%)]	55 (46; 62)	54 (42; 65)
Индекс массы тела, кг/м ² [Me (25%; 75%)]	29,2 (26,2; 31,9)	27,6 (25,0; 33,6)
Ожирение, n (%)	13 (41%)	14 (44%)
Курение на момент включения в исследование, n (%)	12 (38%)	5 (16%)
Изолированный ТГВ, n (%)	23 (72%)	24 (75%)
Изолированная ТЭЛА, n (%)	0	2 (6%)
ТГВ + ТЭЛА, n (%)	9 (28%)	6 (19%)
ТГВ нижних конечностей, n (%)	29 (91%)	26 (81%)
ТГВ верхних конечностей, n (%)	3 (9%)	4 (13%)
Нет признаков ТГВ, n (%)	0	2 (6%)
Изолированный ТГВ голени, n (%)	5 (16%)	6 (19%)
Двусторонний ТГВ, n (%)	5 (16%)	2 (6%)
Повторный эпизод ВТЭО, n (%)	13 (41%)	11 (34%)
Семейный анамнез ВТЭО, n (%)	5 (16%)	3 (9%)
Идиопатический (беспричинный) эпизод ВТЭО, n (%)	10 (31%)	12 (38%)
<i>Примечание: p > 0,05 во всех случаях</i>		

зовали 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; 1,5 балла — окклюзивному тромбу с начальной реканализацией; 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.

Больных наблюдали в течение 12 месяцев. Конечными точками считали рецидивы ТГВ/ТЭЛА и смерть вследствие ТЭЛА. Диагнос-

тику рецидивов ТГВ/ТЭЛА проводили в соответствии с существующими рекомендациями [7–9].

Клиническая характеристика больных ВТЭО представлена в *таблице 1*. Пациенты обеих групп были сопоставимы по всем исследуемым параметрам.

Статистическая обработка данных выполнена с использованием программы SPSS 21.0 for Windows (США). Использовали методы непараметрической статистики. Количественные переменные представлены как медиана (25-й процентиль; 75-й процентиль). Для сравнения групп применяли U-критерий Манна — Уитни для количественных переменных, двусторонний точный тест Фишера или χ^2 Пирсона — для качественных. Взаимосвязи между переменными анализировали, используя однофакторную модель пропорциональных рисков

Кокса с вычислением относительного риска (ОР) или относительной вероятности (ОВ) и 95% доверительного интервала (ДИ). Анализ выживаемости выполнен по методу Каплана — Мейера. Для сравнения кривых выживаемости использовали лог-ранковый критерий Мантлеля — Кокса. Статистически значимыми считали различия при двустороннем $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Проспективное 12-месячное наблюдение полностью завершили 52 (81%) человека. 3 пациента умерли; в том числе 2 — от онкологической патологии, 1 — от внутрочерепного кровоизлияния. 9 человек отказались от участия в исследовании в первые полгода наблюдения. В этих случаях продолжительность наблюдения составила 1 месяц — у 4 человек, 2 месяца — у 2, 4 месяца — у 1, 6 месяцев — у 5 пациентов.

В течение 12 месяцев наблюдения у всех больных ВТЭО случилось 9 (14%) рецидивов ТГВ. Повторных эпизодов ТЭЛА не было. Частота рецидивов ТГВ оказалась существенно выше в группе стандартного лечения — 25% против 3,1% в группе эноксапарина ($p = 0,026$). При этом в первый месяц лечения частота рецидивов ТГВ была одинаковой в обеих группах и составила 3,1%.

В группе эноксапарина рецидив ТГВ случился у мужчины 33 лет, не сопровождался симптомами и был выявлен во время планового визита через 1 месяц 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 недели. Через 1 месяц 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.

У мужчины 53 лет из группы стандартной терапии с ТГВ левой нижней конечности возникновение рецидива ТГВ скорее всего спровоцировало длительное (более 1 часа) нахождение в ванне с горячей водой. В этом случае рецидив ТГВ был значительно тяжелее и проявился окклюзивным тромбозом кава-фильтра, нижней полой вены и глубоких вен правой нижней конечности на всем протяжении. Значение МНО в момент выявления рецидива соответствовало терапевтическому диапазону (2,0–3,0), т. е. повторный тромбоз развился на фоне адекватной антикоагулянтной терапии.

Несмотря на одинаковую частоту рецидивов ТГВ в обеих группах, обращает на себя внимание разный «объем» вновь образовавшегося тромбоза. У пациента из группы эноксапарина тромбоз возник в одной вене, из группы стандартной терапии — сразу в 10 венозных сегментах. У больного, получавшего эноксапарин, симптомов рецидива ТГВ не было. Во втором случае через сутки после принятия горячей ванны у больного появились выраженные отеки и гиперемия кожных покровов обеих нижних конечностей и передней брюшной стенки, а также расширение подкожных вен на бедрах и животе.

Начиная со второго месяца лечения, в группе стандартного лечения возникло еще 7 рецидивов ТГВ. Частота рецидивов ТГВ в течение 12 месяцев лечения в этой группе составила 25%. В последующие 11 месяцев лечения в группе

ТАБЛИЦА 2. Исходная характеристика тромботического поражения глубоких вен у больных ВТЭО по данным УЗДАС (n = 30)

Показатель	НФГ + варфарин (n = 15)	Эноксапарин (n = 15)	p
Общее количество тромбированных вен	73	62	0,367
Окклюзивные тромбы	45	40	0,683
Окклюзивные тромбы с начальной реканализацией	5	13	0,325
Реканализованные тромбы	21	8	0,016
Флотирующие тромбы	3	1	0,539
«Размер» тромба, баллы	120,5	108,5	0,512

Примечание: данные представлены в виде суммы абсолютных чисел

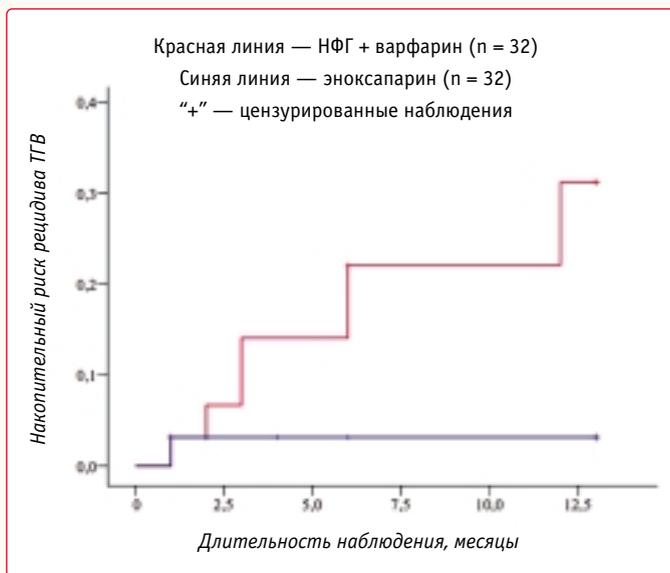
эноксапарина рецидивов ТГВ не было. Частота рецидивов ТГВ в течение года у этих больных составила 3,1%.

Однофакторный анализ (модель пропорциональных рисков Кокса с поправкой на возраст и пол) показал, что использование эноксапарина в первый месяц лечения эпизода ВТЭО ассоциируется со снижением риска рецидива ТГВ в течение 12 месяцев лечения антикоагулянтами на 88% (ОР 0,12; 95% ДИ 0,02–0,99; $p = 0,049$).

Сравнение кривых выживаемости Каплана — Мейера при помощи логранкового критерия Манта — Кокса также продемонстрировало значительные преимущества эноксапарина над стандартной терапией НФГ и варфарином в снижении накопительного риска рецидива ТГВ в течение 12 месяцев антикоагулянтной терапии (хи-ква-

драт = 5,6; $p = 0,018$) (рис. 1). Для изучения влияния антикоагулянтной терапии на реканализацию окклюзивно тромбированных глубоких вен среди 64 больных ВТЭО были выбраны 30 человек (по 15 из каждой группы), соответствовавшие следующим критери-

РИСУНОК 1. Накопительный риск рецидива ТГВ в течение 12 месяцев антикоагулянтной терапии у больных ВТЭО (n = 64)



ям: 1) исходное наличие окклюзивных тромбов по данным УЗДАС как минимум в одной глубокой вене; 2) отсутствие рецидивов ТГВ в течение 12 месяцев наблюдения. Больные обеих групп были сопоставимы по всем показателям, отражающим исходный «объем» и характер тромботического поражения глубоких вен, за исключением числа вен с реканализованными тромбами, количество которых было значимо больше в группе стандартной терапии (*табл. 2*).

Итак, исходно все пациенты имели окклюзивные тромбы по крайней мере в одной глубокой вене. Через 1, 3 и 6 месяцев от начала антикоагулянтной терапии количество больных с окклюзивными тромбами в группе эноксапарина было существенно меньше, чем в группе стандартного лечения ($p = 0,005$; $p = 0,018$ и $p = 0,018$ соответственно) (*рис. 2*). По числу больных с окклюзивными тромбами через 12 месяцев лечения статистически значимых различий между группами эноксапарина и стандартной терапии не было (0% против 20%, $p = 0,224$). Обращает на себя внимание, что у всех больных, получивших эноксапарин, реканализация окклюзивно тромбированных вен была достигнута в первые 3 месяца лечения. В то же время у 20% пациентов, получивших стандартную терапию, реканализация окклюзивно тромбированных глубоких вен не произошла и через 12 месяцев лечения антикоагулянтами.

Однофакторный анализ (модель пропорциональных рисков Кокса с поправкой на возраст и пол) показал, что продление терапии лечебными дозами эноксапарина до 1 месяца увеличивает вероятность реканализации окклюзивно тромбированных вен к концу первого года антикоагулянтной терапии приблизительно в 2,5 раза по сравнению со стандартной терапией НФГ и варфарином (ОВ 2,52; 95% ДИ 1,06–5,97; $p = 0,036$).

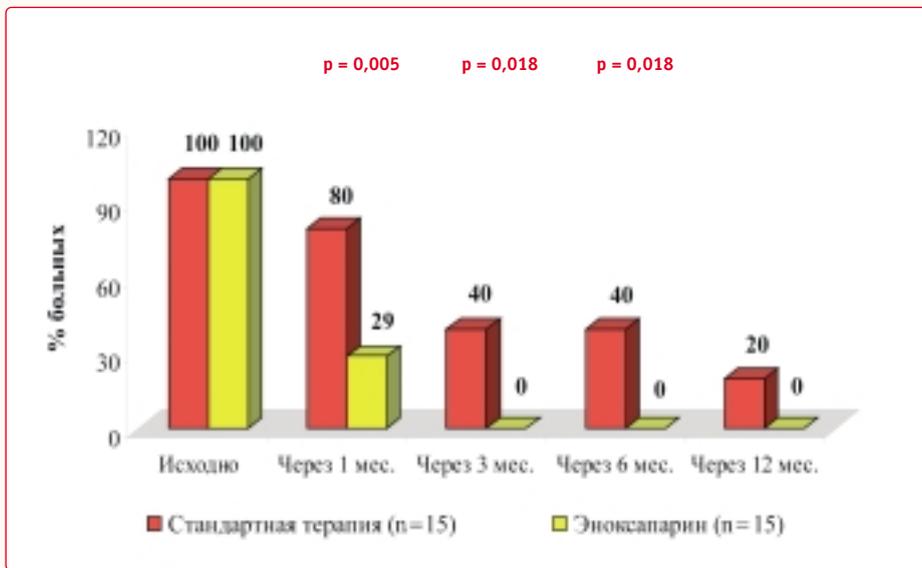
ОБСУЖДЕНИЕ

Низкомолекулярные гепарины являются продуктами химической или ферментативной деполимеризации НФГ. Уменьшение в результате 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 обеспечивает более предсказуемый и продолжительный, чем у НФГ, антикоагулянтный эффект. Несомненными преимуществами НМГ над НФГ являются отсутствие необходимости лабораторного контроля, возможность использования в амбулаторных условиях и меньшая частота возникновения таких побочных эффектов, как гепарин-индуцированная тромбоцитопения и остеопороз.

В отличие от варфарина действие НМГ начинается практически сразу после инъекции, достигает максимума через 3–4 часа и продолжается 12 часов и более, что позволяет получить быстрый и стабильный антикоагулянтный эффект. Именно поэтому в качестве антикоагулянта для начальной терапии ВТЭО мы выбрали один из представителей НМГ и удлиннили стандартный срок его применения в лечебных дозах до одного месяца. Среди 3 представителей семейства НМГ, зарегистрированных и применяемых в нашей стране, мы отдали предпочтение эноксапарину как наиболее изученному из них, поскольку многочисленные исследования подтвердили его эффективность и безопасность не только у больных ВТЭО, но и при других заболеваниях и состояниях, сопровождающихся повышенным тромбообразованием.

По нашим данным, эноксапарин оказался значительно эффективнее стандартной терапии НФГ и варфарином по влиянию на риск

РИСУНОК 2. Динамика количества больных с окклюзивными тромбами в течение 12 мес. антикоагулянтной терапии (n = 30)



рецидива ВТЭО и реканализацию тромбированных вен, причем эффект от использования эноксапарина в первый месяц лечения сохранялся на протяжении последующих 11 месяцев. Так, частота рецидивов ТГВ в течение 12 месяцев лечения в группе эноксапарина оказалась в 8 раз ниже, чем в группе стандартной терапии, при этом продленная терапия эноксапарином ассоциировалась со снижением риска рецидива ТГВ в течение 12 месяцев на 88%. Нужно отметить, что начиная со второго месяца лечения пациенты обеих групп получали один и тот же антикоагулянт — варфарин, а различий по уровню достигнутой антикоагуляции в течение 11 месяцев лечения между группами не было. Поэтому можно утверждать, что столь значительное снижение риска рецидива ТГВ в группе эноксапарина определяет именно характер антикоагулянтной терапии в первый месяц лечения.

Практически во всех ранее выполненных исследованиях с участием больных ВТЭО эффективность антикоагулянтной терапии оценивали исключительно по влиянию на риск рецидивов ВТЭО и смертельных исходов, обусловленных ВТЭО. Воздействие антикоагулянтов на реканализацию глубоких вен изучено мало, что, вероятно, связано как с использованием разных способов инструментального обследования (УЗДАС, рентгенконтрастная флебография), так и с отсутствием общепринятых количественных критериев оценки степени реканализации и некоторым субъективизмом ультразвуковых исследований.

Известны всего 2 исследования [17–18], продемонстрировавшие превосходство НМГ над внутривенной инфузией НФГ в достижении реканализации тромбированных вен. В обоих исследованиях длительность терапии НМГ/НФГ составила 10 дней, а динамику тромбов оцени-

вали при помощи рентгенконтрастной флебографии. В Европейском кооперативном исследовании [17] реканализация глубоких вен была достигнута у 75% больных, получивших надропарин, и у 62%, леченных НФГ. В другом многоцентровом Европейском исследовании [18] сравнили эноксапарин и НФГ, размеры тромбов оценивали с помощью баллов. В группе эноксапарина обнаружили более выраженное сокращение размеров тромба (с $15,8 \pm 7,8$ до $9,8 \pm 7,6$ балла; $p < 0,001$), чем в группе НФГ (с $18,8 \pm 10,4$ до $14,1 \pm 10,1$ балла; $p < 0,01$).

Особенностью нашей работы является изучение влияния антикоагулянтной терапии на реканализацию глубоких вен с использованием «золотого» стандарта инструментальной диагностики ВТЭО — компрессионной ультрасонографии. С целью объективизации исследования мы разработали собственную количественную шкалу для подсчета «размера» тромбов. Результаты нашей работы указывают на преимущества эноксапарина над стандартной терапией в отношении восстановления кровотока в глубоких венах. Так, реканализация окклюзивно тромбированных вен произошла у всех больных, получивших эноксапарин. При этом она была достигнута в первые 3 месяца лечения, т. е. гораздо раньше и быстрее, чем у больных из группы стандартной терапии. К концу первого года лечения у 20% больных, получивших НФГ и варфарин, реканализация венозных окклюзий так и не наступила. Более того, однофакторный анализ показал, что использование эноксапарина в первый месяц увеличивает вероятность реканализации окклюзивно тромбированных вен к концу первого года антикоагулянтной терапии в 2,5 раза по сравнению со стандартным лечением.

В настоящее время продленная терапия НМГ рекомендована лишь онкологическим больным с эпизодом ВТЭО [7–9]. Данная рекомендация основана на результатах всего трех ис-

следований [19–21], опыт применения НМГ в которых ограничен 6 месяцами. Во всех этих работах у онкологических больных, перенесших ВТЭО, использовали один из НМГ — дальтепарин, который назначали в лечебных дозах в первый месяц терапии и в профилактических — в последующие 5 месяцев. Было показано, что по сравнению с приемом варфарина терапия дальтепарином ассоциировалась с меньшей частотой рецидивов ВТЭО в одном исследовании [19] и меньшей частотой кровотечений в другом [21]. При объединении результатов трех исследований относительный риск составил 0,56 (95% 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 месяцев лечения с последующим продлением терапии варфарином или НМГ неопределенно долго или до излечения рака, хотя опыт применения НМГ с этой целью свыше 6 месяцев небольшой.

Наше исследование с эноксапарином было спланировано и начато в конце 2006 года, до появления на отечественном фармацевтическом рынке новых пероральных антикоагулянтов — дабигатрана этексилата, ривароксабана и апиксабана. В отличие от варфарина, механизм действия которого заключается в снижении синтеза в печени четырех витамин К-зависимых факторов свертывания (II, VII, IX и X), новые антикоагулянты воздействуют на каскад коагуляции избирательно и блокируют только один фактор свертывания крови. Так, дабигатран является прямым ингибитором фактора Па, а ривароксабан и апиксабан — прямыми ингибиторами фактора Ха. Кроме селективного механизма действия, данные препараты отличаются от варфарина тем, что назначаются в фиксированных дозах, не требуют регулярно-

го лабораторного контроля и не взаимодействуют с пищей, а их взаимодействия с лекарствами ограничены несколькими препаратами. Поэтому использование новых пероральных антикоагулянтов в реальной клинической практике представляется более удобным и менее обременительным как для врачей, так и для пациентов.

Возможности использования новых пероральных антикоагулянтов для лечения острого эпизода ВТЭО были изучены в исследованиях RE-COVER [22] и RE-COVER II [23] с дабигатраном, EINSTEIN-DVT [24] и EINSTEIN-PE [25] с ривароксабаном и AMPLIFY [26] с апиксабаном. В исследованиях RE-COVER и RE-COVER II сравнили 6-месячную терапию дабигатраном в дозе 150 мг дважды в день с традиционным лечением парентеральными антикоагулянтами (преимущественно НМГ) и варфарином (МНО 2,0–3,0). В исследованиях EINSTEIN-DVT и EINSTEIN-PE сравнили монотерапию ривароксабаном (15 мг 2 раза в день в течение первых 3 недель, далее 20 мг 1 раз в день) в течение 3–12 месяцев со стандартной терапией эноксапарином и варфарином (МНО 2,0–3,0). В исследовании AMPLIFY 6-месячную терапию апиксабаном (10 мг 2 раза в день в течение первых 7 дней, далее 5 мг 2 раза в день) также сравнили с лечением эноксапарином и варфарином (МНО 2,0–3,0).

Результаты этих исследований были подробно рассмотрены нами в ранее опубликованных обзорах [27–30]. В целом все новые антикоагулянты оказались как минимум столь же эффективными в отношении вторичной профилактики ВТЭО, как и стандартная терапия. Так, объединенный ОР (по результатам RE-COVER и RE-COVER II) рецидива ВТЭО для дабигатрана составил 1,09; для ривароксабана у больных ТЭЛА в EINSTEIN-PE — 1,12, т. е. эти препараты не продемонстрировали преимуществ над стандартным лечением. В то же вре-

мя по сравнению со стандартной терапией снижение риска рецидива ВТЭО составило 17% для апиксабана в AMPLIFY и 32% для ривароксабана у больных ТТВ в EINSTEIN-DVT. В нашей работе продленная терапия эноксапарином оказалась более эффективной и способствовала снижению риска рецидива ТТВ в значительно большей степени (на 88%), чем в исследованиях с новыми антикоагулянтами. Однако нельзя исключить, что данное преимущество эноксапарина обусловлено небольшой численностью обследуемых и может быть нивелировано при увеличении выборки. С другой стороны, продолжительность приема новых антикоагулянтов в основном составила 6 месяцев. Только у 25% больных ВТЭО в исследованиях с ривароксабаном длительность лечения была 12 месяцев, как и в нашей работе. Поэтому вполне возможно, что при увеличении продолжительности лечения новыми антикоагулянтами их эффективность в отношении снижения риска рецидива ВТЭО может возрасти.

Отличительной особенностью исследований с ривароксабаном и апиксабаном являлось использование данных препаратов в качестве монотерапии (без парентеральных антикоагулянтов) для лечения острого эпизода ВТЭО. Эффективность подобного подхода к лечению обусловлена тем, что новые пероральные антикоагулянты, как и парентеральные, действуют быстро и реализуют максимальный антикоагулянтный эффект уже через 1–4 часа после приема внутрь. Очевидно, что с практической точки зрения монотерапия пероральными антикоагулянтами более проста и удобна как для врачей, так и для пациентов, поэтому, безусловно, будет востребована в повседневной клинической практике. Вместе с тем нужно отметить, что влияние терапии новыми антикоагулянтами на реканализацию глубоких вен и лизис тромбов в этих работах

не оценивали, поэтому полученные нами результаты в исследовании с эноксапарином по-прежнему актуальны.

Таким образом, наше исследование хотя и было небольшим по численности, тем не менее убедительно продемонстрировало преимущества продленной терапии эноксапарином у боль-

ных ВТЭО, в том числе и без сопутствующей онкологической патологии. Продление лечения эноксапарином до одного месяца является достойной альтернативой не только стандартной терапии НФГ и варфарином, но и новым пероральным антикоагулянтам.



ИСТОЧНИКИ

- 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.
- Goldhaber SZ, Bounameaux H. Pulmonary embolism and deep vein thrombosis. *Lancet*, 2012. 379: 1835–1846.
- Christiansen SC, Cannegieter SC, Koster T et al. Thrombophilia, clinical factors, and recurrent venous thrombotic events. *JAMA*, 2005. 293: 2352–2361.
- 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.
- Douketis JD, Gu CS, Schulman S et al. The risk for fatal pulmonary embolism after discontinuing anticoagulant therapy for venous thromboembolism. *Ann Intern Med*, 2007. 147: 766–774.
- Pengo V, Lensing AW, Prins MH et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med*, 2004. 350: 2257–2264.
- Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений. *Флебология*, 2010. 4 (1): 37 с.
- 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2014. 35: 3033–3080.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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. *Eur Heart J*, 2010. 31 (Suppl. 1): 979.
- Vorobyeva N, Panchenko E, Ermolina O et al. Prolongation of enoxaparin therapy to one month improves recanalization of occlusive thrombosed deep veins. *Thrombosis Research*, 2014. 133 (Suppl. 3): S66.
- Воробьева Н.М., Добровольский А.Б., Титаева Е.В. и др. Практические аспекты продления терапии эноксапарином до одного месяца в амбулаторных условиях у больных венозными тромбозами и тромбоэмболическими осложнениями. *Атеротромбоз*, 2014. 1: 33–43.
- Воробьева Н.М., Панченко Е.П. Антикоагулянтная терапия венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений: проблемы и перспективы. *Российский кардиологический журнал*, 2015. 3 (119): 7–17.
- Ninet J, Duroux P. A randomized trial of subcutaneous low molecular weight heparin (CY 216) compared with intravenous unfractionated heparin in the treatment of DVT. A collaborative European multicentre study. *Thromb Haemost*, 1991. 65: 251–255.
- Simonneau G, Charbonnier B, Decousus H et al. Subcutaneous low-molecular-weight heparin compared with continuous unfractionated heparin in the

- treatment of proximal deep vein thrombosis. *Arch Intern Med*, 1993. 153: 1541–1546.
19. 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.
 20. 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.
 21. 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.
 22. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*, 2009. 361: 2342–2352.
 23. Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ et al. Treatment of Acute Venous Thromboembolism With Dabigatran or Warfarin and Pooled Analysis. *Circulation*, 2014. 129: 764–772.
 24. The EINSTEIN Investigators. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*, 2010. 363: 2499–2510.
 25. The EINSTEIN-PE Investigators. Oral Rivaroxaban for the Treatment of Symptomatic Pulmonary Embolism. *N Engl J Med*, 2012. 366: 1287–1297.
 26. Agnelli G, Buller HR, Cohen A et al. AMPLIFY Investigators. Oral Apixaban for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*, 2013. 369: 799–808.
 27. Воробьева Н.М., Панченко Е.П. Новые пероральные антикоагулянты и ацетилсалициловая кислота в лечении венозных тромбоэмболических осложнений. *Атеротромбоз*, 2013. 1: 53–64.
 28. Воробьева Н.М., Панченко Е.П. Дабигатрана этексилат — новый пероральный антикоагулянт для лечения венозных тромбоэмболических осложнений. *Атеротромбоз*, 2014. 1: 50–58.
 29. Воробьева Н.М. Особенности применения ривароксана у больных венозными тромбоэмболическими осложнениями. *Медицинский алфавит*, 2014. 3 (219): 28–34.
 30. Воробьева Н.М., Панченко Е.П. Апиксабан: новые возможности в лечении венозных тромбоэмболических осложнений. *Атмосфера. Новости кардиологии*, 2015. 2: 10–17.