

УДК: 616.131.14-005.6+618.3/.5+616.155.296-008.6]-08

ВАРФАРИН В ТЕРАПИИ АНТИФОСФОЛИПИДНОГО СИНДРОМА

Решетняк Т.М.

ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва.

Антифосфолипидный синдром (АФС), признанный как самостоятельная нозологическая форма с 1987г [5], относится к приобретенным аутоиммунным тромбофилиям. Для диагностики АФС используются международные критерии (таблица 1), основанные на сочетании клинических и лабораторных показателей [39].

Таблица 1

Сапоровские диагностические критерии АФС [39]

Клинические критерии:

1. Сосудистый тромбоз

Один или более клинических эпизодов артериального, венозного тромбоза или тромбоз мелких сосудов в любой ткани или органе.

Тромбоз должен быть подтвержден воспроизведением изображения или доплеровским исследованием или морфологически, за исключением поверхностных венозных тромбозов. Морфологическое подтверждение должно быть представлено без наличия значительного воспаления сосудистой стенки.

2. Патология беременности

- а) один или более случаев внутриутробной гибели морфологически нормального плода после 10 недель гестации (нормальные морфологические признаки плода документированы на УЗИ или непосредственным осмотром плода) или
- б) один или более случаев преждевременных родов морфологически нормального плода до 34 недель гестации из-за выраженной преэклампсии или эклампсии, или выраженной плацентарной недостаточности или
- в) три или более последовательных случаев спонтанных аборт до 10 недель гестации (исключение - анатомические дефекты матки, гормональные нарушения, материнские или отцовские хромосомные нарушения)

Лабораторные критерии:

- 1. Антикардиолипидные антитела (аКЛ) IgG и\ или IgM изотип в крови, представленные в средних или высоких уровнях, в двух или более случаях исследования с промежутком не менее 6 недель, определяемые стандартным иммуноферментным методом для 2-ГП I зависимых аКЛ
- 2. Волчаночный антикоагулянт (ВА) в плазме, в двух или более случаях исследования с промежутком не менее 6 нед, определяемый согласно руководства Международного Общества Тромбозов и Гемостаза (исследовательская группа по ВА /фосфолипид-зависимым антителам) следующими этапами:
 - а) удлинение времени свертывания плазмы в фосфолипид-зависимых коагулологических тестах: АЧТВ, КВС, протромбиновое время, тесты с ядами Рассела, текстариновое время
 - б) отсутствие коррекции удлинения времени свертывания скрининговых тестов в тестах смешивания с донорской плазмой
 - в) укорочение или коррекция удлинения времени свертывания скрининговых тестов при добавлении фосфолипидов
 - д) исключение других коагулопатий, как, например, ингибитора VIII фактора или гепарина

Примечание: определенный АФС диагностируется при наличии одного клинического и одного серологического критерия.

Основные клинические проявления АФС - тромбозы в сосудах различного калибра и локализации; патология беременности, а именно - синдром потери плода, эклампсия или преэклампсия. Серологическими маркерами АФС являются антифосфолипидные антитела (аФЛ). аФЛ представляются гетерогенной популяцией антител, реагирующих с отрицательно заряженными, реже нейтральными фосфолипидсвязывающими сывороточными белками или факторами свертывания крови. Классическими маркерами АФС являются антикардиолипидные антитела (аКЛ) с β_2 -гликопротеин I- зависимым связыванием и волчаночный антикоагулянт (ВА).

Выделяют две основные формы АФС: вторичный - на фоне другого заболевания, чаще аутоиммунного (обычно системной красной волчанки -СКВ), и первичный, рассматриваемый как самостоятельная нозологическая единица. Поскольку первичный АФС может являться вариантом дебюта СКВ или другого системного заболевания соединительной ткани, достоверный диагноз может быть поставлен только в процессе достаточно длительного наблюдения за больным.

Из-за широкого спектра клинических проявлений АФС врач практически любой специальности может столкнуться с необходимостью его диагностики и лечения. Контролируемые и проспективные исследования фармакотерапии АФС остаются единичными [12, 13, 23, 30]. Поэтому терапия АФС пока является эмпирической и направляется на растворение тромбов и последующее предотвращение их образования или на оба процесса одновременно. Установлено, что аФЛ-ассоциированные тромбозы склонны к рецидивированию, и больные с АФС нуждаются в профилактическом лечении практически в течение всей жизни. "Золотым стандартом" терапии и профилактики АФС, как и любого тромбофилического заболевания, является применение антикоагулянтов. Большинство авторов согласны в отношении эффективности терапии варфарином или сочетанного применения варфарина и аспирина для лечения и профилактики сосудистых осложнений при АФС. Однако сохраняется дискуссия по поводу рекомендуемой интенсивности и длительности терапии непрямыми антикоагулянтами. Глюкокортикоиды (ГК) и иммуносупрессивные препараты оказались неэффективными при АФС как средства длительной профилактики тромботических осложнений [12, 13, 20]. Контролируемые исследования по ведению беременных с аФЛ не продемонстрировали целесообразности применения преднизолона у этих женщин. Напротив, было отмечено, что наличие у беременных аФЛ не является показанием к назначению ГК и что гепарин в сочетании с аспирином позволяет в большинстве случаев успешно завершить гестацию [24, 30].

Непрямые антикоагулянты: механизм действия

К антикоагулянтам непрямого действия относятся антитромботические препараты, которые влияют на активность свертывающих факторов опосредованно. Различают две группы непрямы антикоагулянтов: производные индандиола и кумарина. За период использования антикоагулянтов с 1950 г для лечения и профилактики тромбозов последние продемонстрировали ряд преимуществ - это редкость аллергических реакций и более стабильный антикоагулянтный эффект [1, 3, 16]. К производным индандиола относится фенилин, который часто назначается в нашей

стране, в основном из-за отсутствия препаратов кумаринового ряда с коротким периодом последнего действия. С 2002 г в России появился варфарин фирмы "Nicomed".

Механизм действия непрямым антикоагулянтам хорошо известен. Как кумариновые антикоагулянты, так и производные индандиола являются конкурентными антагонистами жирорастворимого витамина К, который депонируется в клетках печени. От присутствия этого витамина зависит синтез четырех факторов (Ф) свертывания крови (II, VII, IX и X) и двух антикоагулянтных белков: протеинов С и S. Известны три формы витамина К в печени. Вслед за абсорбцией и транспортировкой витамин К конвертируется на митохондриях печени в активный витамин К эпиксид [1, 2, 3] (рисунок 1), который вновь трансформируется в витамин К

Рисунок 1

Механизм действия витамина К



под влиянием редуктазы печеночных клеток. Непрямые антикоагулянты нарушают метаболический цикл витамина К за счет блокирования фермента редуктазы, в результате чего не происходит образования активной формы этого витамина, и в итоге уменьшается синтез вышеуказанных свертывающих факторов крови и двух естественных антикоагулянтов, что замедляет образование тромбина и формирование сгустка крови. Скорость, с которой снижаются уровни факторов свертывания в крови при лечении варфарином, различна. Самым первым снижается уровень ф VII - через 3-7 часов, затем ф IX, X - через 20-30 часов и последним ф II - через 80-120 часов. Вместе с факторами свертывания крови снижается и уровень протеинов С и S. Обычно снижение названных факторов и протеинов при приеме непрямым антикоагулянтам происходит равномерно, но иногда могут возникать нарушения этого равновесия в сторону развития дефицита антикоагулянтов. Такой дефицит ассоциируется с тромбофилиями; именно со снижением уровня этих протеинов связано развитие рикошетных тромбозов и хронических кожных язв при лечении непрямыми антикоагулянтами. После определенного латентного периода, разного для каждого из антикоагулянтов, происходит удлинение протромбинового времени.

В первые дни терапии варфарином это происходит за счет снижения уровня ф VII, только через 4-7 дней содержание в крови всех четырех факторов свертывания достигает определенного уровня, что всегда необходимо учитывать при применении антикоагулянтов.

Скорость и динамика развития гипокоагуляции, как и сохранение этого состояния после отмены препарата, разные для каждого антикоагулянта. Непрямые антикоагулянты существенно различаются между собой и по силе ингибирующего действия на процесс карбоксилирования факторов свертывания крови, поэтому так разнообразны их дозы (таблица 2). После отмены непрямым антикоагулянтам уровень свертывающих факторов восстанавливается в том же порядке, в каком происходило их снижение. Позже других нарастает концентрация протромбина.

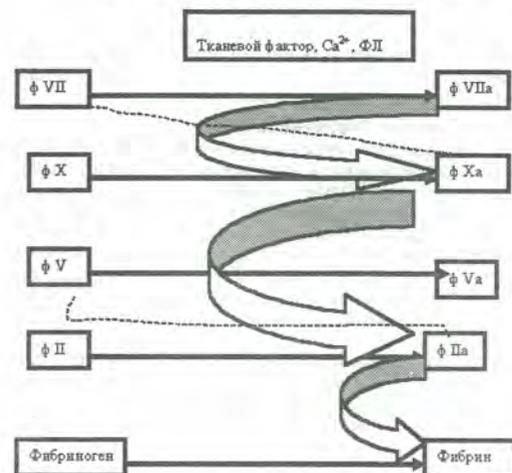
В зависимости от длительности последнего действия препараты кумаринового ряда разделяются на высококумулятивные (синкумар, дикумарин), со средними кумулятивными свойствами (пелентан, неодикумарин), с быстро наступающим эффектом гипокоагуляции и с коротким последствием (варфарин).

Контроль за показателями свертывания крови и интенсивностью гипокоагуляции при терапии варфарином

Последние 20 лет характеризуются значительными успехами в определении степени интенсивности гипокоагуляции и контроле за показателями свертывания при лечении варфарином. Использование стандартизованного международного нормализационного отношения (МНО - INR - International Normalized Ratio), рекомендованное ВОЗ в 1983 г, улучшило надежность мониторинга терапии непрямыми антикоагулянтами. Протромбиновое время (ПВ) - наиболее распространенный скрининговый тест для контроля во время применения непрямым антикоагулянтам, оно отражает дефицит факторов свертывания внешнего пути (рис.2). ПВ определяется в секундах, при этом регистрируется время свертывания при добавлении к цитратной плазме кальций-тромбопластиновой смеси. Тромбопластин представляет собой экстракт, состоящий из тканевого фактора и фосфолипид-содержащего вещества, получаемого из различных тканей: мозга, легких, плаценты и т.д. Биологическая активность тромбопластина зависит от того, из какой ткани и по какой технологии он получен. Эти различия затрудняют стандартизацию ПВ.

Рисунок 2

Факторы свертывания, влияющие на результаты определения протромбинового времени



Примечание: пунктирная линия обозначает обратную активацию факторов

С целью стандартизации ПВ, определяемого в различных лабораториях, введено МНО. Для характеристики активности различных тромбопластинов применяется международный индекс чувствительности (МИЧ - ISI - International Sensitivity Index), результаты которого указываются на образцах. За МИЧ равный 1,0 принимается активность стандартного, получаемого из мозга человека, тромбопластина, представляемого ВОЗ. МИЧ тромбопластина из мозга кролика имеет более низкую активность и колеблется от 1,8 до 2,8. МНО определяется по следующей формуле:

$$\text{МНО} = (\text{протромбиновое время больного} / \text{протромбиновое время контрольной плазмы})^{\text{МИЧ}}$$

Использование калибровочной стандартной контрольной плазмы или откалиброванного значения МИЧ снижает колебание значений МНО. Связь между МНО, отношением ПВ и МИЧ тромбопластина представлена в таблице 3 [3, 14].

Как показано в таблице 3, значения ПВ варьировали в широких пределах и зависели от показателей МИЧ при МНО = 2,0 - 3,0 и МИЧ = 1,0 значение ПВ равнялось также 2,0 - 3,0, но при МИЧ = 1,8 показатель ПВ был равен 1,5-1,8.

Таблица 2

Характеристика и дозировки не прямых антикоагулянтов

Группы препаратов	Препарат название	Патентованное	Доза, мг/сут	
			начальная	поддерживающая
Высококумулярующие с большей продолжительностью последствия	Аценокумарол	Синкумар Аценокумарин Никумалон Нитрофарин Синтром Тромбостоп	12-20	2-8
Со средними кумулятивными свойствами	Этилбискумацетат	Пелентан Неодикумарин Тромексан	900-1200	300-900
С быстро наступающим эффектом и коротким последствием	Варфарин	Кумадин Мареван	10-30	2-10
Индандионового ряда	Фениндион	Фенилин Диндсван Атромбон Данилон	100-250	50-100

Таблица 3

Взаимосвязь между международным нормализованным отношением (МНО), отношением протромбинового времени и международным индексом чувствительности тромбопластина (МИЧ)

МНО	Отношение протромбинового времени				
	МИЧ=2,8	МИЧ=1,0	МИЧ=1,4	МИЧ=1,8	МИЧ=2,3
2,0-3,0	2,0-3,0	1,6-2,2	1,5-1,8	1,4-1,6	1,3-1,5
2,5-3,5	2,5-3,5	1,9-2,4	1,7-2,0	1,5-1,7	1,4-1,6

Таблица 4

Лекарственные препараты и метаболические нарушения, влияющие на чувствительность больных при лечении непрямыми антикоагулянтами

Выделяют два уровня интенсивности терапии варфарином: умеренную, соответствующую значениям МНО 2,0 - 3,0, и интенсивную при МНО = 2,5 -3,5 [3, 9, 17]. Более низкие значения МНО в процессе лечения варфарином могут быть достаточными либо при отсутствии факторов повышенного риска тромбозов, либо у больных с риском геморрагических осложнений.

Взаимодействие варфарина с другими лекарственными препаратами

Некоторые препараты, связывающие и ингибирующие Р450-цитохромоксигеназу ферментной системы печени, увеличивают продолжительность действия не прямых антикоагулянтов, в том числе и варфарина (таблица 4). Другие препараты могут ускорять клиренс антикоагулянтов или снижать процесс абсорбции, ингибируя действие препаратов и укорачивая ПВ.

У некоторых больных отмечается существенно пониженная, по сравнению с нормой, антикоагулянтная активность варфарина при введении его в терапевтических дозах, и для получения желаемого терапевтического эффекта иногда приходится вводить препарат в дозах, в 20 раз превышающих обычные. Эта особенность нередко носит семейный характер. При этом биотрансформация препарата не нарушается, что наводит на мысль о понижении сродства варфарина к рецепторам, т.е. о генетически детерминированном снижении чувствительности.

Особого рассмотрения заслуживает вопрос назначения не прямых антикоагулянтов во время беременности [28]. Непрямые антикоагулянты проникают через плаценту и

<p>I Факторы, потенцирующие действие не прямых антикоагулянтов и пролонгирующие протромбиновое время</p> <p>1. Уменьшение клиренса кумарина</p> <ul style="list-style-type: none"> ⇒ Дисульфирам (антабус) ⇒ Метронидазол (трихопол) ⇒ Триметоприм-сульфаметоксазол (бактрим, септра) <p>2. Уменьшение связывания альбумина</p> <ul style="list-style-type: none"> ⇒ Фенилбутазон ⇒ Анаболические стероиды <p>3. Дополнительный гемостатический эффект лекарственных препаратов или заболеваний, опосредующие эти состояния</p> <ul style="list-style-type: none"> ⇒ Аспирин ⇒ Другие нестероидные противовоспалительные препараты ⇒ Гепарин ⇒ Тиклопидин ⇒ Моксалактам ⇒ Карбенциллин ⇒ Болезни печени ⇒ Тромбоцитопения ⇒ Дефицит витамина К <p>4. Усиление процессов метаболизма витамина К</p> <ul style="list-style-type: none"> ⇒ Клофибрат ⇒ Гиперметаболизм (тиреотоксикоз)
<p>II Препараты, ингибирующие действие не прямых антикоагулянтов и укорачивающие протромбиновое время</p> <p>1. Удлинение клиренса кумарина (за счет индукции метаболизма ферментов печени)</p> <ul style="list-style-type: none"> ⇒ Барбитураты ⇒ Рифампицин ⇒ Пенициллины ⇒ Гризеофульвин <p>2. Снижение процессов абсорбции</p> <ul style="list-style-type: none"> ⇒ Холестерамин ⇒ Алкоголь <p>3. Нарушение метаболизма, генетически обусловленная устойчивость к кумаринам</p>

тем самым могут приводить к характерной эмбриопатии, поражениям центральной нервной системы, кровоизлияниям или внутриутробной гибели плода. Варфариновая эмбриопатия наиболее часто развивается на 6-12 неделе гестации, поэтому в этот период варфарин должен быть отменен. Однако эти осложнения со стороны плода могут развиваться в течение всей беременности, поэтому непрямыми антикоагулянтами при выявлении беременности при возможности должны быть отменены. Варфариновый синдром плода регистрируется почти в 25% случаев применения препарата в I-м триместре беременности. При этом встречаются такие аномалии, как гипоплазия носа, рентгенологически выявляемая зернистость костей, двусторонняя атрофия зрительного нерва и умственная отсталость ребенка разной степени выраженности. При применении варфарина во 2 и 3-м триместрах беременности у детей также отмечали атрофию зрительного нерва, катаракту, умственную отсталость, микроцефалию и микрофтальмию. Содержание производной кумарина в грудном молоке принимающих препарат матерей незначительно. Поэтому женщины, нуждающиеся в проведении антикоагулянтной терапии, могут продолжить ее в послеродовом периоде и не имеют противопоказаний для грудного вскармливания.

Важной проблемой является также антикоагулянтная терапия у больных в случае необходимости проведения инвазивных процедур. Чаще всего это - стоматологические манипуляции. Считается, что в большинстве случаев необходимость в изменении интенсивности антикоагулянтной терапии отсутствует [33, 38]. Тем не менее имеются данные о развитии тромбозов эмболических осложнений у пациентов, которым перед стоматологическим вмешательством варфарин был отменен. В случаях развития кровотечения рекомендуется использование полоскания полости рта транексамовой или эписилон-аминокапроновой кислотой [34, 35, 36].

Подход к продолжению или отмене приема непрямого антикоагулянта индивидуален; в любом случае клиницистам требуется оценить риск кровотечения при инвазивном вмешательстве при продолжении антикоагулянтной терапии и риск тромбозов при ее прекращении. В каждом случае требуется время для уменьшения дозы варфарина и для использования гепарина или низкомолекулярного гепарина (НМГ). Первое может быть сокращено введением витамина K_1 за 24 - 48 часов перед операцией. Обычно назначение полноценной дозы нефракционированного гепарина или НМГ является стандартной терапией для пациентов, нуждающихся в надежной антикоагулянтной защите, и предполагает ее отмену перед оперативным вмешательством. Отмена терапии варфарином должна происходить за 4-5 дней при плановых операциях; в экстренных случаях необходимо введение витамина K_1 .

Практические рекомендации по степени интенсивности антикоагулянтной терапии при АФС

Наблюдение за эффектом непрямого антикоагулянта необходимо проводить в течение всего периода их лечения. В зависимости от дозы варфарина длительность антикоагулянтного эффекта может составлять от 2 до 7 дней. Подходы к дозированию варфарина и наблюдение за антикоагулянтным эффектом представлены в таблице 5.

При необходимости достижения быстрого антикоагулянтного эффекта доза варфарина обычно составляет 10 мг/сут. Нередко при этом варфарин комбинируется с антикоагулянтами прямого действия: нефракционным гепарином или НМГ (фраксипарином). Введение прямых антикоагулянтов обычно продолжается до достижения МНО определенного уровня, по крайней мере, не менее 2-х дней. При наличии факторов риска кровотечения или при введении непрямого антикоагулянта с профилактической целью достижение антикоагулянтного эффекта должно быть более медленным - интенсивность антикоагуляции по МНО может быть до 2,0. Соответственно суточная доза варфарина должна быть намного ниже - 4-5 мг/сут с ежедневным мо-

Таблица 5

Практические рекомендации по достижению антикоагулянтного эффекта и мониторинга при приеме варфарина

Достижение быстрого антикоагулянтного эффекта 1-й день - 10 мг/сут 2-й день - 10 мг/сут Определение МНО 3-й день 2,5-7,5 мг/сут Определение МНО до стабильных терапевтических значений
Достижение антикоагулянтного эффекта при отсутствии быстрого эффекта или наличии факторов риска кровотечения 1-й день - 5 мг/сут 2-й день - 5 мг/сут Определение МНО 3-й день - 5 мг/сут Определение МНО до стабильных терапевтических значений
Частота определения МНО до достижения стабильных цифр Три раза в первую неделю приема Два раза во вторую нед приема Ежедневно в течение последующих 4 нед Каждые 2 нед в течении последующих 2 мес

нитированием МНО. При достижении устойчивых цифр интервалы определения МНО могут удлиняться. В то же время, исходя из собственного опыта и данных литературы, [1, 33, 37] следует указать, что дозировка любых непрямого антикоагулянтов не всегда поддается предварительным оценкам. Эффективность антикоагулянтного действия и уровни МНО могут колебаться в широких пределах у одного и того же человека. Это зависит от сопутствующей терапии, диеты, несогласованного приема алкоголя, уксуса, сопутствующих лекарственных препаратов, пищевых добавок. При назначении варфарина необходимо учитывать возраст больного. У пожилых лиц или при наличии заболеваний печени, артериальной гипертензии, тиреотоксикоза увеличивается риск опасных для жизни геморрагических осложнений. Эффективная доза у людей старше 60 лет должна уменьшаться с увеличением возраста [6, 11, 22, 24, 29].

Варфарин в терапии антифолиидного синдрома

В настоящее время варфарин является основным непрямым антикоагулянтом в терапии и профилактике тромбозов при АФС (таблица 6).

Одна из первых работ по оценке результатов антитромботической терапии у больных с АФС после первого эпизода тромбоза вышла в 1992 г [32]. Было показано, что высокая и средняя интенсивность антикоагулянтного эффекта варфарина эффективнее низкой интенсивности антикоагуляции или терапии только аспирином. Выявленное кровотечение отмечено у 5 пациентов, принимавших варфарин. Схожие результаты были получены G. River с соавт. [30, 31], которые также отметили эффективность интенсивной антикоагулянтной терапии (МНО > 2,9) с или без аспирина (75 мг/сут) для профилактики рецидива тромбозов у больных с АФС. S Krnic-Bargic и соавт. [15] на основании ретроспективного анализа 66 больных с АФС, наблюдавшихся в среднем 77 мес, оценили, наряду с классическими факторами риска тромбозов, влияние различных схем лечения на их рецидивы. Было выделено 5 групп больных, которые получали только варфарин, либо варфарин в сочетании с аспирином, либо только аспирин, либо преднизолон, либо находились без какой-либо терапии. Отмечено достоверное снижение частоты рецидивов тромбозов у больных, получавших варфарин по сравнению с больными, находившимися без терапии. М.А. Khamashta с соавт. [12, 13] ретроспективно оценили эффект варфарина у 147 больных с АФС, наблюдавшихся от 0,5 до 144 мес, и пришли к выводу, что применение препарата с высокой интенсивностью антикоагулянтного эффекта (МНО=3,0) с аспирином (75 мг/сут) или без него было достоверно эффективнее ($p < 0,001$) в отношении рецидивирования тромбозов против приема варфарина с меньшей антикоагулянтной интенсивностью (МНО < 3,0) с/без аспирина или против изолированного приема аспирина. Кровотечения были отмечены у 29 больных, получавших варфарин, из них у 7 они были тяжелыми. Другие авторы [37], оценившие 4 схемы терапии (только аспирин, варфарин+аспирин, только варфарин, преднизолон) у 30 больных с АФС, отметили рецидивы

Таблица 6

Данные литературы об эффективности терапии при АФС и интенсивности антикоагулянтного эффекта варфарина

Авторы	Число больных/длительность наблюдения	Препараты	Эффективность	Уровень МНО
S. Krcic-Barrie с соавт.	61/ 77мес	1. Варфарин+/-аспирин 2. Только аспирин 3. Преднизолон 4. Без лечения	Варфарин	1,5-2,0
М.А. Khamashta с соавт.	147/от 0,5 до 144 мес	1. Варфарин+/-аспирин 2. Аспирин	Варфарин+/-аспирин (75мг/сутки)	=3,0
P.G. Vlachoyiannopoulos с соавт.	30/нет данных	1. Аспирин 100мг+ преднизолон 10-15 мг 2. Варфарин (МНО 2,0-2,6) 3. Иммуносупрессивные 4. Без терапии варфарином	Варфарин	
F.J. Munoz-Rodrigues с соавт.	100/49 мес	1. Непрямые антикоагулянты 2. Только аспирин 3. Непрямые антикоагулянты + антиагреганты	Длительный прием антикоагулянтов	Нет данных
М.Н. Rosove, P.M. Brever	70/361 человеко-лет	Без терапии Аспирин Варфарин на низкой, средней и высокой интенсивности антикоагулянтного эффекта	Высокая степень интенсивности антикоагуляции	>3,0

тромбозов у 20 (46 эпизодов) - вне зависимости от схемы лечения. 43 из 46 повторных эпизодов тромбозов были идентичны по локализациям первым случаям тромбозов. Н.И. Brunner с соавт. [7] изучили не только результаты 6 различных схем антикоагулянтной терапии у больных с АФС и тромбозом глубоких вен ног, но и определяли оптимальную длительность этой терапии. Результаты терапии оценивались через год и через четыре года после первого случая тромбоза. Длительная терапия варфарином с МНО от 3,0 до 4,0 оказалась наиболее эффективной. Различий по эффективности в зависимости от комбинации варфарина с аспирином или только варфарином не было отмечено. G.Ruiz-Irastorza с соавт. [33] проанализировали частоту возникновения кровотечений у 66 больных с достоверным АФС, получавших варфарин. Было установлено, что риск развития кровотечения не зависел от интенсивности антикоагулянтного эффекта.

Дискуссии по вопросу о преимуществах сочетания аспирина с варфарином перед монотерапией этими препаратами, также как по поводу уровня МНО, необходимого для профилактики рецидива тромбозов, продолжают. Исследования WARSS (The Warfarin Aspirin Recurrent Ischemic Stroke Study) и APASS (Antiphospholipid Antibody in Stroke Study) сейчас закончены [6, 19]. В них не установлено каких-либо различий между варфарином и аспирином в профилактике новых случаев ишемии почти у 1000 пациентов с ишемическим инсультом и с аФЛ. Пациенты были рандомизировано разделены на две группы: получавшие аспирин (325 мг/сут) или варфарин (диапазон МНО 1,4-2,8, среднее МНО 2,2), и прослежены в течение 2 лет. Из исследования исключались больные с выраженным стенозом сонных артерий - явным источником кардиальной эмболии, которая требовала обязательного использования варфарина, или пациенты, имевшие противопоказания к назначению варфарина и аспирина. Результаты наблюдения позволили прийти к заключению, что в связи с потенциально возможными осложнениями терапии варфарином, пожизненное использование этой схемы лечения не может быть рекомендовано для вторичной профилактики инсультов у подобных больных. В дальнейшем могут быть изучены другие антитромботические препараты или дозы варфарина, дающие более высокое МНО.

Необходимо отметить трудность контролирования и подбора дозы непрямым антикоагулянтам при наличии в крови ВА. Присутствие ингибитора ВА иногда удлиняет протромбиновое время, и МНО не отражает действительную степень антикоагуляции. ВА вызывает удлинение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), но также может приводить к умеренному удлинению ПВ, особенно, если кофактором ВА являются антитела к протромбину. Степень удлинения протромбинового времени при наличии ВА зависит от используемого реагента [6, 8, 27]. В одном из исследований было показано, что разница значений МНО у пациентов с ВА, получавших непрямыми антикоагулянтами колебалась от 0,4 до 6,5 в зависимости от используемых тромбопластинов [7]. Однако другие исследования продемонстрировали, что стандартизация значений МНО с использованием калибровочной референтной плазмы или откалиброванного значения МИЧ может достоверно снижать такую вариабельность [6, 8, 17]. Методика мониторинга терапии непрямыми антикоагулянтами у пациентов с ВА включает определение активности протромбина, нативной концентрации протромбина, а также протромбинового и проконвертинового тестов [16, 17, 18, 19]. Обоснованность и достоверность этой методики у пациентов с наличием ВА пока недостаточно тщательно оценена в контролируемых клинических исследованиях.

Основное осложнение непрямым антикоагулянтам - кровотечение. При его возникновении необходимо прекратить прием варфарина и начать внутривенное введение витамина К₁ (конакион) в дозе 10-50 мг/сут. Это приводит к нормализации протромбинового времени в течение 6 часов. Затем вводимая доза витамина К₁ снижается до 5мг/сут. При массивных кровотечениях показано введение свежемороженой плазмы, а при снижении гемоглобина ниже 70 г/л - эритроцитарной массы, однако заместительная терапия эритроцитарной массой при СКВ и АФС проводится редко и только по строгим показаниям.

Подводя итоги по вопросу терапии варфарином больных с АФС, следует отметить, что все исследователи указывают на необходимость дальнейших контролируемых испытаний для выработки тактики в отношении длительности и интенсивности поддержания терапевтического диапазона антикоагулянтного эффекта варфарина.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баркаган З.С. Очерки антитромботической терапии. Издательство "Ньюдиамед". М, 2000, 140.
2. Внутренние болезни. Под редакцией Харрисон Т.Р. М., "Медицина", 1996, 7, 546-556.
3. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Клиническое применение антитромботических препаратов. М, 1997, 175.
4. Asherson R.A. A "primary" antiphospholipid syndrome? *J. Rheumatol.*, 1988, 15, 1742-1746.
5. Bowles S.K. Stereoselective disposition of warfarin in young and elderly subjects. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1994, 55,172.
6. Brey R.L., Levine S.R. APL and the brain: treatment. *Lupus*, 2002, 11 (9), 559 (abstr).
7. Brunner H.I., Chan W.S., Ginsberg J.S., Feldman B.M. Longterm anticoagulation is preferable with antiphospholipid antibody syndrome, result of a decision analysis. *J. Rheumatol.*, 2002, 29(3), 490-501.
8. Della Valle P., Crippa L., Safa O. et al. Potential failure of the international normalized ratio (INR) system in the monitoring of oral anticoagulation in patients with lupus anticoagulants. *Ann. Med. Interne (Paris)*, 1996, 147(suppl 1), 10-14.
9. Gurwitz J.H., Avorn J., Ross-Degnan D. et al. Aging and the anticoagulant response to warfarin therapy. *Ann. Intern. Med.*, 1992, 116, 901-904.
10. Hirsh J. Optimal intensity and monitoring warfarin. *Am. J. Cardiol.*, 1995, 75, 39B-42B.
11. James A.H., Britt R.P., Raskino C.L., et al. Factors affecting the maintenance dose of warfarin. *J. Clin. Pathol.*, 1992, 45, 704 -706.
12. Khamashta M.A. Management of thrombosis and pregnancy loss in the antiphospholipid syndrome. *Lupus*, 1998, 7 (suppl 2) S162-S165
13. Khamashta M.A., Cuadrado M.J., Mujic F. et al. The management of thrombosis in the antiphospholipid antibody syndrome. *N.Engl. J. Med.*, 1995, 332(15), 993-997.
14. Kolde H.J. Haemostasis. Pentapharm Ltd. Basel, 2001, 133p.
15. Krnic-Barrie S., O'Connor C.R., Looney S.W. et al. A retrospective review of 61 patients with antiphospholipid syndrome. Analysis of factors influencing recurrent thrombosis. *Arch. Intern. Med.*, 1997, 157 (18), 2101-2108.
16. Kornbert A., Frances D.W., Pellegrini V.D. et al. Comparison of native prothrombin antigen with prothrombin time for monitoring oral anticoagulant prophylaxis. *Circulation.*, 1993, 88, 454-460.
17. Lawrie A.S., Purdy G., Mackie I.J. et al. Monitoring of oral anticoagulant therapy in lupus anticoagulant positive patients with the anti-phospholipid syndrome. *Br. J. Haematol.*, 1997, 98, 887- 892.
18. Le D.T., Weibert R.T., Sevilla B.K. et al. The international normalized ratio (INR) for monitoring warfarin therapy: reliability and relation to other monitoring methods. *Ann. Intern. Med.*, 1994, 120, 552-558.
19. Levine S.R., Brey R.L., Tilley B.C. et al. aPL and stroke study (APASS). *Lupus*, 2002, 11 (9), 559 (abstr).
20. Lind S.E., Callas P.W., Golden E.A. et al. Plasma levels of factors II, VII, and X and their relationship to the international normalized ratio during chronic warfarin therapy. *Blood. Coagul. Fibrinolysis.*, 1997, 8, 48 -53.
21. McCrae K.R. Antiphospholipid antibody associated thrombosis: a consensus for treatment? Special article. *Lupus*, 1996, 5, 560-570.
22. Moll S., Ortel T.L. Monitoring warfarin therapy in patients with lupus anticoagulants. *Ann. Intern. Med.*, 1997, 127, 177-185.
23. Munoz-Rodriguez F.J., Font J., Cervera R. et al. Clinical study and follow-up of 100 patients with the antiphospholipid syndrome. *Sem. Arthr. Rheum.*, 1999, 29(3), 182-90
24. Mungall D., White R. Aging and warfarin therapy. *Ann. Intern. Med.*, 1992, 117, 878 -879.
25. Palareti G., Leali N., Cocheri S. et al. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative (ISCOAT) Italian study on complications of oral anticoagulant therapy. *Lancet*, 1996, 348, 423-428.
26. Poler L. A simple nomogram for the deviation of International Normalised Ratios for the standardisation of prothrombin time. *Thromb. Haemost.*, 1988, 60, 18-20
27. Rapaport S.I., Le D.T. Thrombosis in the antiphospholipid antibody syndrome [letter]. *N. Engl. J. Med.*, 1995, 333, 665.
28. Rai R., Cohen H., Dave M. et al. Randomized controlled trial of aspirin and aspirin plus heparin in pregnant women with recurrent miscarriage associated with phospholipid antibodies (or antiphospholipid antibodies). *BMJ.*, 1997, 314, 253-257.
29. Redwood M., Taylor C., Bain B.J. The association of age with dosage requirement for warfarin. *Age Ageing.*, 1991, 20, 217-220.
30. River G., Herranz M.T., Khamashta M.A., Hughes G.R. Thrombosis and antiphospholipid syndrome: a preliminary assessment of three antithrombotic treatments. *Lupus*, 1994, 3(2), 85-90.
31. River G., Khamashta M.A., Yughes G.R.V. Warfarin and azathioprine: a drug interaction does exist. *Am J Med.*, 1993, 95, 342.
32. Rosove M.H., Brever P.M. Antiphospholipid thrombosis: clinical course after the first thrombotic events in 70 patients. *Ann. Intern. Med.*, 1992, 117(4), 303-308
33. Ruiz-Irastorza G., Khamashta M.A., Hunt B.J. et al. Bleeding and recurrent thrombosis in definite antiphospholipid syndrome: analysis of a series of 66 patients treated with oral anticoagulation to a target international normalized ratio of 3,5. *Arch. Intern. Med.*, 2002, 162(10), 1164-1169.
34. Sindet-Pedersen S., Ramstrom G., Bernvil S. et al. Hemostatic effect of tranexamic mouthwash in anticoagulant-treated patients undergoing oral surgery. *N. Engl. J. Med.*, 1989, 324, 840 -843.
35. Souto J.C., Oliver A., ZuaZu-Jausoro I. et al. Oral surgery in anticoagulated patients without reducing the dose of oral anticoagulant: a prospective randomized study. *J. Oral. Maxillofac. Surg.*, 1996, 54, 27-32.
36. Van der Meer F.J.M., Rosendaal F.R., Vandenbroucke J.P. et al. Bleeding complications in oral anticoagulant therapy: an analysis of risk factors. *Arch. Intern. Med.*, 1993, 153, 1557-1562
37. Vlachoyiannopoulos P.G., Tsiakou E., Chalevelakis G. et al. Antiphospholipid syndrome clinical and therapeutic aspects. *Lupus*, 1994, 3(2), 91-96 .
38. Wahl M.J. Dental surgery in anticoagulated patients. *Arch. Intern. Med.*, 1998, 158,1610 -1616.
39. Wilson W.A., Gharavi A.E., Koike T. et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome. *Arthr. Rheum.*, 1999, 42, 1309-1311.