

Варфарин в терапии антифосфолипидного синдрома

Т.М. Решетняк, Л.В. Кондратьева, И.Б. Штивельбанд, Е.Л. Насонов

ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва

*Описаны фармакокинетика, фармакодинамика и мониторинг терапии варфарином. Рассмотрены вопросы повышенной чувствительности части пациентов к варфарину, а именно ассоциация избыточной гипокоагуляции с мутациями в гене цитохрома P450 CYP2C9*2 и CYP2C9*3. Суммированы данные литературы о применении варфарина у больных с антифосфолипидным синдромом (АФС). Представлены данные, касающиеся интенсивности антикоагулянтной терапии при АФС. Приведены рекомендации и комментарии, основанные на собственном опыте ведения больных с АФС.*

В 1983 г. G.R.V. Hughes [1] описал клинико-лабораторный синдром, ассоциированный с наличием в крови определенных аутоантител, который через 3 года был назван «антифосфолипидным» (АФС). Тогда же были определены основные признаки синдрома: рецидивирующие венозные и/или артериальные тромбозы, спонтанные аборт, тромбоцитопения и серологические маркеры — антифосфолипидные антитела (аФЛ), в частности волчаночный антикоагулянт (ВА) и антикардиолипидные антитела (аКЛ) [2–5]. Позднее стало ясно, что АФС может быть самостоятельной нозологической единицей, и в этом случае его рассматривают как «первичный АФС» (ПАФС), или наблюдаться у пациентов с каким-либо аутоиммунным заболеванием, чаще с системной красной волчанкой, и расцениваться, соответственно, как «вторичный АФС» (ВАФС) [6,7].

Тромбоз, затрагивающий и венозное, и артериальное русло, — одно из основных проявлений АФС. Доказанная связь тромботических осложнений с наличием в крови аФЛ позволила рассматривать АФС как модель антителоиндуцированного тромбоза. За последние 20 лет достигнуты значительные успехи в понимании патофизиологических механизмов, лежащих в его основе [4, 8]. Главная роль отводится взаимодействию аутоантител с компонентами гемостаза, в первую очередь факторами свертывания, эндотелием и тромбоцитами.

Риск повторных тромбозов при АФС очень высок: частота рецидивов при отсутствии профилактики составляет 19–29 случаев на 100 пациенто-лет [9–11]. К прогностически неблагоприятным проявлениям АФС относятся инсульты из-за высокой смертности и потери трудоспособности.

В нескольких ретроспективных исследованиях было показано, что после прекращения 6-месячной антикоагулянтной терапии ретромбозы встречаются у 20–70% пациентов с аФЛ [9–13] по сравнению с 10% больных с идиопатическими венозными тромбозами [14]. В 4-летнем проспективном исследовании рецидивы тромбозов наблюдались у 29% пациентов с аФЛ и только у 14% без них [12].

Причина и механизмы развития АФС до конца неясны, что затрудняет разработку этиологического лечения заболевания, поэтому терапия АФС сводится в основном к профилактике повторных тромбозов.

Для этой цели, как и в общетерапевтической практике, используются две основные группы препаратов: 1) оральные антикоагулянты (ОАК); 2) антиагреганты.

Среди ОАК наибольшее распространение получили производные кумарина, в частности **варфарин**, а в гетерогенной группе антиагрегантов на первом месте стоит **ацетилсалициловая кислота (АСК)**.

Варфарин: фармакокинетика, фармакодинамика, мониторинг терапии

Механизм антикоагулянтного действия варфарина заключается в конкурентном блокировании образования витамин К-зависимых факторов свертывания крови (VII, X, IX, II), при этом также прекращается продукция белка Z, необходимого для взаимодействия тромбина с фосфолипидными мембранами, и естественных антикоагулянтов — протеинов C, S [14–17].

Восстановленная форма витамина К (гидрохинон) является кофактором карбоксилазы N-концевых участков факторов свертывания. Синтезированная под действием фермента γ -карбоксиглутаминовая кислота отвечает за связывание факторов свертывания крови в присутствии ионов кальция с отрицательно заряженными фосфолипидными поверхностями. В микросомах печени в процессе карбоксилирования гидрохинон превращается в эпоксид витамина К (рис. 1). До начала нового цикла необходимо восстановление эпоксида витамина К до хинона, а хинона до гидрохинона ферментами-редуктазами, которые блокирует варфарин.

Снижение уровней факторов свертывания при назначении варфарина, как и их нарастание при отмене препарата, происходит в соответствии с длительностью периодов полужизни (табл. 1) [15, 16, 18].

Биодоступность варфарина варьирует от 5 до 14%. Максимальная его концентрация обнаруживается в крови примерно через 90 мин после перорального приема. Присутствие пищи может замедлять абсорбцию препарата, но не снижает биодоступность. В фи-

зиологических условиях 97–100% препарата связывается с белками плазмы, преимущественно альбуминами, и транспортируется в печень, где аккумулируется в микросомах [15,19,20].

Варфарин представляет собой рацемическую смесь R- и S-энантиомеров, которые различаются активностью и метаболизмом. R-форма имеет больший период полужизни, уровень ее в плазме выше, чем S-формы. Однако эффект препарата на 60–70% зависит от S-варфарина, так как его антикоагулянтные свойства в 3–5 раз сильнее, чем у R-формы. Увеличение риска побочных действий (в первую очередь кровотечений) в большей степени связано с нарушением метаболизма и клиренса именно S-энантиомера [15, 16, 19].

В метаболизме варфарина участвуют изомеры системы цитохрома P450, проявляющие стереоселективность: CYP2C9 гидроксилирует S-варфарин до S-7- и S-6-гидроксиварфарина, а CYP3A4, CYP1A2 и CYP1A1 – R-варфарин до R-6- и R-8-гидроксиварфарина. Метаболиты, а также около 2% неизмененного варфарина выводятся с мочой в течение 33–45 ч [18–20].

Для мониторинга антикоагулянтной терапии используется протромбиновое время (ПВ), которое отражает дефицит факторов свертывания внешнего пути (рис. 2). ПВ определяется как время образования сгустка фибрина при добавлении к цитратной плазме крови смеси кальция и тромбопластина. Последний представляет собой получаемый из различных органов (мозг, легкие, плацента и др.) животных и человека экстракт, содержащий тканевый фактор и фосфолипиды. Чувствительность тромбопластина к снижению уровня факторов протромбинового комплекса зависит от исходного сырья и технологии выделения реагента, что не позволяет сравнивать результаты исследований ПВ в различных лабораториях. С целью стандартизации тромбопластинов с начала 80-х годов прошлого века введен международный индекс чувствительности (МИЧ – ISI – International Sensivity Index). МИЧ характеризует чувствительность применяемого тромбопластина по отношению к эталонному образцу, представленному ВОЗ. В настоящее время в связи с распространением ВИЧ и вирусных гепатитов разработаны рекомбинантный (rTF/95) и кроличий (RBT/90) эталоны тромбопластина с МИЧ=1,0. Определение МИЧ проводится фирмой-изготовителем и указывается на упаковке. Существует обратная зависимость



Рис. 1. Метаболизм витамина К в печени и механизм действия варфарина

Таблица 1. Периоды полужизни витамин К-зависимых факторов

Фактор	Время полужизни, ч	Минимальный уровень, необходимый для гемостаза, %
Фактор VII	2–3	10–20
Протеин С	6–8	
Фактор IX	24–31	20–30
Протеин S	30	
Фактор X	31–48	20–25
Фактор II	60	30

между МИЧ и чувствительностью тромбопластина: чем меньше МИЧ, тем выше чувствительность реагента. С учетом МИЧ рассчитывается международное нормализованное отношение (МНО). Для вычислений используется следующая формула [15, 16, 21]:

$$\text{МНО} = (\text{ПВ пациента} / \text{ПВ нормальной плазмы})^{\text{МИЧ}}$$

Антикоагулянтную терапию, при которой МНО находится в пределах 1,5–2,0, принято называть низкоинтенсивной, 2,0–3,0 – среднеинтенсивной, или стандартной, ≥ 3 – высокоинтенсивной [15,16, 19, 20].

Определяемый с помощью МНО антикоагулянтный эффект не равноценен антитромботическому, по-

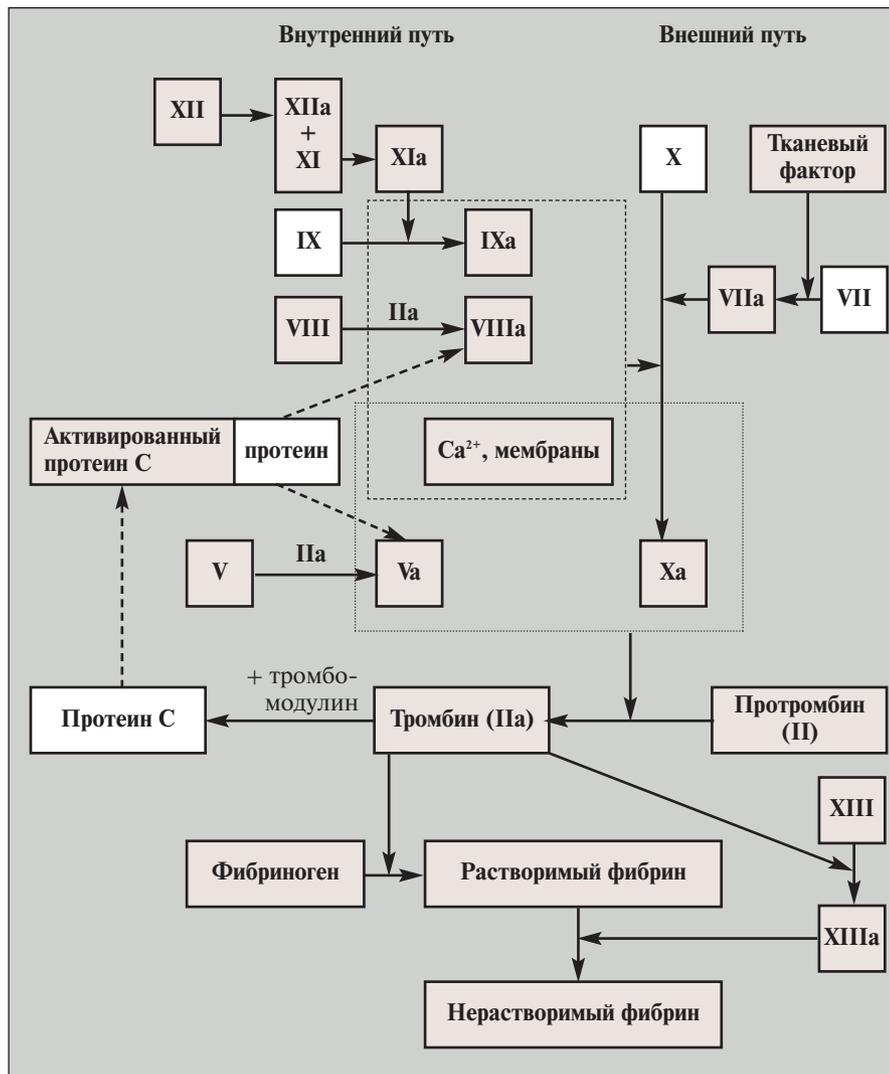


Рис. 2. Краткая схема свертывания крови

ром в регуляции гемостаза и может обладать как про-, так и антитромботической активностью. Способность тромбина превращаться в важный агент торможения гемокоагуляции называется «тромбиновым парадоксом» и объясняется зависимостью субстратной специфичности тромбина от его концентрации. При низком содержании тромбина в плазме он связывается с рецепторным белком эндотелиальных клеток – тромбомодулином, утрачивает свои прокоагулянтные свойства и активирует систему протеина С [25–30]. Активированный протеин С ингибирует факторы Va и VIIIa и таким образом подавляет по механизму отрицательной обратной связи дальнейшее образование тромбина (см. рис. 2) и индуцирует фибринолиз. При повышении концентрации главными функциями тромбина становятся: превращение фибриногена в фибрин, активация факторов V, VIII, XI свертывания крови и необратимая агрегация тромбоцитов [31]. Кроме того, тромбин в свободном состоянии ингибирует фибринолиз через тромбинактивируемый ингибитор фибринолиза [28, 31].

Хотя ПВ и МНО – общепринятые лабораторные маркеры контроля терапии ОАК, В. Furie и соавт. [28] утверждают, что уровень

скольку значение разных факторов в процессе свертывания крови неодинаково. По данным некоторых исследователей, для антитромботического эффекта более важно снижение протромбина (фактора II) и, возможно, X, чем факторов VII и IX [21, 22]. S. Wessler и S.N. Gitel [22], моделируя тромбоз у кроликов, показали, что антитромботический эффект варфарина можно достичь через 6 дней лечения, в то время как антикоагулянтный развивается уже на 2-й день. Авторы предположили наличие связи между временем наступления эффектов и периодами полужизни факторов свертывания (см. табл. 1). Результаты А. Zivelin и соавт. [23] подтвердили, что при внутрисосудистом свертывании, индуцированном тканевым фактором, протективный эффект варфарина в отношении свертывания крови реализуется преимущественно за счет снижения уровня протромбина. Наконец, продемонстрировано, что в тромбе, образовавшемся в плазме с меньшим количеством протромбина, активность тромбина снижена [24]. Тромбин же, как известно, является ключевым факто-

фактора II более четко отражает антитромботическую активность, чем ПВ. У больных с АФС, преимущественно у высокопозитивных по ВА, аФЛ могут влиять на результаты исследования ПВ, приводя к высоким уровням МНО. Отмечено, что подобный феномен может выявляться у 6,5–10% больных с положительным ВА, особенно у больных с пролонгированным МНО до начала терапии ОАК [29, 32, 33]. У таких больных рекомендуется совместное исследование уровня фактора II (протромбина) и МНО или даже исследование уровня протромбина крови более информативно по сравнению с мониторингом МНО. Хромогенное исследование фактора X также предлагается проводить у пациентов, позитивных по ВА [33].

В среднем у 20–25% пациентов не удается подобрать стабильную терапевтическую дозу варфарина, еще 5–10% являются варфаринрезистентными, такая же часть (5–10%) имеет повышенную чувствительность к препарату. В большинстве исследований при длительном применении ОАК только в половине слу-

чаев определения МНО соответствует терапевтическому интервалу [19, 21].

Существует множество причин колебаний МНО. К ним относятся гипопротейнемия, нарушения функции почек и печени, мутации в гене цитохрома P450, скорость катаболизма витамин К-зависимых факторов свертывания, запасы витамина К в печени [15, 16, 23, 29, 30]. Основным источником витамина К в организме — филлохинон, содержащийся в пище. Филлохинон через варфариннечувствительный пиридинзависимый путь превращается в гидрохинон витамина К. Богатые филлохиноном продукты (капуста, в том числе брокколи, салат, шпинат, спаржа, фисташки, соя, зеленый и черный чай, оливковое масло, майонез и др.) способны уменьшать эффективность ОАК, а высокие дозы витамина Е (>1200 МЕ) — увеличивать ее за счет повышения потребности в витамине К. Влияние алкоголя на терапию варфарином зависит от объема и частоты его потребления [34, 35].

Одновременное применение различных лекарственных веществ также приводит к изменению МНО, поэтому длительный прием (>14 дней) требует мониторинга МНО и коррекции дозы варфарина. Потенцируют активность ОАК многие антибиотики (эритромицин, ципрофлоксацин, цефазолин, метронидазол и др.), амиодарон, аллопуринол, омепразол, ранитидин, статины, гепарин, нестероидные противовоспалительные препараты (в том числе АСК) и др. Ингибируют эффект варфарина антациды, антигистаминные препараты, барбитураты, оральные контрацептивы, азатиоприн, циклоспорин и др. [16, 33, 34, 36].

Повышенная чувствительность к варфарину может быть связана с полиморфизмом гена цитохрома P450 [17]. Изменение 1 нуклеотида в гене *CYP1A1* приводит к замене 1 аминокислоты в положении 462 (Ile462→Val462) и нарушению 8-гидроксилирования, однако эта мутация клинически не проявляется. Более значимы генетические варианты *CYP2C9*. Из 12 известных мутаций изомера хорошо изучены следующие: *CYP2C9*1* (Arg144/Ile359), *CYP2C9*2* (Cys144/Ile359), *CYP2C9*3* (Arg144/Leu359), *CYP2C9*4* (Arg144/Thr359) и *CYP2C9*5* (Arg144/Glu360).

Наиболее широко распространен аллель *CYP2C9*1*, в то время как остальные варианты имеют этнические различия. *CYP2C9*2* характерен для европейцев, крайне редко встречается у североамериканских индейцев и не обнаружен у китайцев и японцев. Вариант *CYP2C9*3* присутствует у европейцев, азиатов, реже — у афроамериканцев. Аллель *CYP2C9*4* найден только у японцев, а *CYP2C9*5* — у чернокожих американцев [18, 25].

Среди перечисленных генетических вариантов доказанное значение для метаболизма варфарина имеет *CYP2C9*3*. Он обладает меньшим сродством к субстрату, чем основной тип (*CYP2C9*1*). Данные относительно *CYP2C9*2* противоречивы: одни авторы продемонстрировали равную активность *CYP2C9*1* и

*CYP2C9*2*, другие сообщили, что *CYP2C9*2* почти в 5–8 раз слабее [35–39].

Было проведено несколько исследований для оценки влияния полиморфизма *CYP2C9* на чувствительность к варфарину [18, 38–41].

В работе G.P. Aithal и соавт. [18] была найдена ассоциация между генетическими вариантами *CYP2C9* и необходимыми в дебюте терапии дозами ОАК, а также риском кровотечений. Участников исследования разделили на 3 группы: в группу с низкими дозами варфарина (от 1 до 5 мг) вошли 36 больных, в группу с более высокими дозами — 52 пациента, контрольную группу составили 100 здоровых добровольцев из того же региона. Генотипирование с использованием полимеразной цепной реакции (ПЦР) показало, что в группе с маленькими дозами препарата чаще встречались аллели *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3*. В этой группе было больше пациентов с избыточной гипокоагуляцией (МНО>4,0) в начале лечения и выше частота больших кровотечений (требовавших хирургического, ангиографического вмешательства или гемотрансфузии).

В исследовании J. Taube и соавт. [39], включавшем 561 пациента из Великобритании, оценивалось влияние *CYP2C9* на дозу варфарина при длительном его применении (не менее 2 мес). Генетическое обследование проводили с помощью ПЦР. Гомозиготный тип *CYP2C9*1* был найден у 392, *CYP2C9*2* — у 3 больных, гетерозиготные варианты *CYP2C9*1/2* — у 107, *CYP2C9*1/3* — у 53 и *CYP2C9*2/3* — у 6. Суточная доза варфарина, необходимая для поддержания МНО на уровне 2,5, составляла 5,01 мг для носителей аллеля *CYP2C9*1/1*; 3,04 мг — *CYP2C9*2/2*; 3,97 мг — *CYP2C9*1/3* и 4,09 мг — *CYP2C9*2/3*. Таким образом, мутации *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3* ассоциировались с меньшими дозами ОАК, потребовавшимися для достижения выбранного терапевтического режима.

M. Higashi и соавт. [40] подтвердили взаимосвязь между средней поддерживающей дозой варфарина и генотипом *CYP2C9*. Более того, по их данным, у больных с мутациями *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3* возрастал риск избыточной гипокоагуляции (по уровню МНО) и серьезных кровотечений, удлинялось время подбора стабильной терапевтической дозы ОАК.

H.V. Joffe и соавт. [41] показали, что полиморфизм гена P450 2C9 является независимым предиктором использования низких доз варфарина для поддержания МНО в интервале 2,0–3,0 (ОР 24,8, 95% ДИ 3,83–160,78), даже с учетом таких возможных негенетических причин, как заболевания печени, низкий индекс массы тела, пожилой возраст, расовые различия, использование ацетаминофена. Мутации *CYP2C9*2* или *CYP2C9*3* имели все пациенты, получающие ≤1,5 мг/сут варфарина, 88% больных, принимавших ≤2 мг/сут, 37% больных с дозами 4–6 мг/сут и только 7% — с дозами ≥10 мг/сут. При гомозиготных формах (*CYP2C9*2/2* и **3/3*) или гетерозиготной форме, содержащей обе мутации

(CYP2C9*2/3), частота выявления МНО >6,0 составляла 14,7 на 100 пациенто-лет, а при наличии основного типа (CYP2C9*1) — 4,5 на 100 пациенто-лет. В то же время исследователи не нашли увеличения риска кровотечений у больных с CYP2C9*2 и CYP2C9*3, объяснив это хорошим мониторингом терапии.

Недавно в работе L. Bodin и соавт. [42] была продемонстрирована связь лабораторных показателей (снижение активности VII фактора свертывания крови и изменений МНО) с аллелем CYP2C9*3 у 222 здоровых добровольцев после однократного приема ОАК.

Таким образом, исследование генетических мутаций цитохрома P450 позволяет прогнозировать индивидуальную безопасность варфарина.

Варфарин в терапии АФС

В настоящее время варфарин является одним из ОАК, используемым для профилактики тромбозов при АФС. До сих пор нет четких рекомендаций о выборе интенсивности терапии варфарином и целесообразности его сочетания с аспирином у пациентов с АФС. Недавно вышел системный обзор по вторичной профилактике тромбозов у пациентов с АФС [43]. Авторы отобрали 16 статей из 513 работ, полученных в результате поиска по Интернету (Medline и PubMed): 9 когортных исследований (7 — ретроспективных и 2 — проспективных); 5 когортных исследований с анализом подгрупп (2 — ретроспективных и 1 — проспективное и 2 рандомизированных контролируемых исследования — РКИ) и 2 — РКИ (табл. 2). В обзоре проанализированы тромбозы по локализациям в начале исследований, число рецидивов тромбозов за период наблюдения в зависимости от уровня гипокоагуляции варфарином и/или монотерапии аспирином в низкой дозе; эпизоды кровотечения, а также уровень МНО во время рецидива тромбоза и во время эпизодов кровотечения.

С момента описания АФС и по настоящее время продолжают исследования по совершенствованию диагностических критериев. Как видно из табл. 2, критерии достоверного АФС отсутствовали в 6 из 16 включенных работ из-за несоответствия лабораторных маркеров (низкие уровни аКЛ и отсутствовали повторные исследования). Одна из них — работа M.H. Rosove. и P.M.C. Brewer [9], в которой впервые проведена оценка антитромботической терапии после первого эпизода тромбоза у больных с АФС. В этом исследовании 17% больных имели низкопозитивный уровень аКЛ. Авторы ретроспективно оценили течение заболевания у 70 пациентов с аФЛ на протяжении 5 лет. Рецидивы венозных тромбозов имели 37 (53%) пациентов. Выраженные кровотечения отмечались у 5 больных, принимавших варфарин. Было установлено, что «стандартная» (МНО 2,0–3,0) и высокоинтенсивная (МНО >3,0) терапия варфарином эффективнее низкоинтенсивной антикоагуляции или профилактического лечения только аспирином.

В двух последующих ретроспективных исследованиях было показано, что для предупреждения реци-

дивов тромбозов наиболее эффективна высокоинтенсивная антикоагуляция [10, 11]. R.H.W.M. Derksen и соавт. [10] описали 19 аФЛ-позитивных пациентов (16 женщин, 3 мужчин) с различными диагнозами: 12 с системной красной волчанкой (СКВ), 6 с волчаночноподобным заболеванием и 1 с ПАФС. В среднем за 93 мес, прошедшие с момента первого эпизода венозного тромбоза, было зарегистрировано 15 рецидивов (по 1 — у 9 пациентов и по 2 — у 3). У 11 больных тромбозы наблюдались после отмены ОАК. Средний срок между окончанием антикоагулянтной терапии и рецидивом составил 5,5 мес (от 1,3 до 88 мес). Один эпизод венозного тромбоза был зафиксирован через 168 мес, несмотря на продолжающийся прием ОАК (МНО 2,2). Таким образом, вероятность рецидива венозного тромбоза у пациентов, не получающих ОАК, составила 45% в течение 1 года, 50% в течение 2 лет и 78% в течение 8 лет, в то время как у больных, принимающих ОАК (МНО 2,5–4,0), в эти же сроки тромбозы не рецидивировали ($p=0,000007$). Двое из 19 пациентов имели большие кровотечения (МНО 7,5 и 7,3). Результаты исследования позволили авторам сделать вывод, что лечение ОАК при уровне МНО 2,5–4,0 эффективно для профилактики рецидивов венозных тромбозов у пациентов с аФЛ.

M.A. Khamashta и соавт. [11] ретроспективно проанализировали 147 пациентов, среди которых было 124 (84%) женщины и 23 (16%) мужчины с артериальными и венозными тромбозами в рамках АФС. У 62 из них был ПАФС, у 66 — СКВ с АФС, у 19 — АФС на фоне волчаночноподобного заболевания. За 10 лет наблюдения тромбозы рецидивировали у 101 (69%) из 147 пациентов, было 75 случаев венозных и 111 артериальных окклюзий. Межтромботический период, оцениваемый как срок от первого эпизода тромбоза до рецидива, колебался от 0,5 до 144 мес (в среднем — 12 мес). Частота рецидивов тромбозов составила у пациентов без лечения 29 случаев на 100 пациенто-лет, в группе аспирина — 18 случаев на 100 пациенто-лет; при монотерапии варфарином — 1,5 случая на 100 пациенто-лет в группе, в которой МНО поддерживалось на уровне $\geq 3,0$, и 23 случая на 100 пациенто-лет при МНО <3,0. У 29 больных во время терапии ОАК были кровотечения (7,1 случая на 100 пациенто-лет), при этом у 7 из них тяжелые (1,7 случая на 100 пациенто-лет). Авторы считают, что пациентам с АФС рекомендуется длительная антикоагулянтная терапия, при которой МНО достигает или превышает 3,0, так как у них высок риск повторных тромбозов.

Последующие когортные исследования [12, 44–48] подтвердили дозозависимый эффект ОАК с меньшим числом рецидивов тромбоза на фоне высокоинтенсивной антикоагулянтной терапии (МНО 3,0–4,0) по сравнению с теми, у кого МНО было в пределах 2,0–3,0 (см. табл.2). Только S. Krnic-Barrig и соавт. [12] проанализировали частоту рецидивов тромбозов в зависимости от их локализации: артери-

О Б З О Р

Таблица 2. Исследования эффективности варфарина для профилактики тромбозов у пациентов с аФЛ и АФС

Авторы, год	Число пациентов	Тип исследования и терапия	Срок наблюдения	Соответствие АФС-критериям	Тромбоз во время включения (артериальный/венозный)	Тромбоз за период наблюдения	Кровотечение (большое/малое – Б/М)
M.H. Rosov, P.M.C. Brewer, 1992 [9]	70	Когортное ретроспективное без терапии В, МНО <2,0 В, МНО 2,0–2,9 В, МНО ≥3,0	161,2 п.-лет 37,8 п.-лет 11,3 п.-лет 110,2 п.-лет	Нет	37/39	0,19 п.-лет 0,32 п.-лет 0,57 п.-лет 0,07 п.-лет	0 0 0,31 п.-лет для всей группы на В
R.H.W.M. Derksen и соавт., 1993 [10]	19	Когортное ретроспективное без терапии В, МНО 2,5–4,0	8–248 мес	Да	0/19	НД	НД (2 пациента, 2Б)
M.A. Khamashta и соавт., 1995 [11]	147	Когортное ретроспективное без терапии АСК В, МНО <3,0 В, МНО ≥3,0	280,6 п.-лет 240,3 п.-лет 141,3 п.-лет 197,3 п.-лет	Да	67/80	0,29 п.-лет 0,18 п.-лет 0,23 п.-лет 0,015 п.-лет	0,071 (для всех на В, Б+М) 0,017 (для всех на В, Б)
S. Krnic-Barrie и соавт., 1997 [12]	61	Когортное ретроспективное без терапии АСК В В+АСК	124,9 п.-лет 36,6 п.-лет 63,0 п.-лет 36,6 п.-лет	Нет	38/23	0,192 п.-лет (А), 011 п.-лет (В) 0,082 п.-лет (А), 0,027 п.-лет (В) 0,048 п.-лет (А), 0 (В)	НД (у 4 пациентов)
F.J. Munoz-Rodriguez и соавт. [44]	47	Когортное ретроспективное без терапии В, МНО 2,5–3,5 В, МНО 3,0–4,0	Медиана 49 мес (4–50)	Да	19/28	91% 41% 19%	НД (4 пациента, 4Б)
G. Ruiz-Irastorza, 2002 [45]	66	Когортное ретроспективное В, МНО 3,0–4,0	66 п.-лет	Да	51/32	0,09 п.-лет	0,06 п.-лет (Б)
A.K.Witkowsky и соавт., 2006 [46]	36	Когортное ретроспективное В, МНО 2,0–3,0 (n=10) В, МНО >3,0 (n=26)	62,5 п.-лет	Да	14/16*	0,096 п.-лет	0,032 п.-лет (Б) (для всех)
J.A. Giron-Gozalez и соавт., 2004 [62]	158	Когортное проспективное В, МНО 2,5–3,5	624 п.-лет	Да	70/106**	0,005 п.-лет	0,006 п.-лет (Б)
P.R.J. Ames и соавт., 2002* [53]	67	Когортное проспективное В, МНО <2,0 В, МНО 2,0–3,0 В, МНО 3,1–4,0 В, МНО >4,0	Медиана 9 нед Медиана 122 нед Медиана 9 нед Медиана 5 нед	Да	17/50	0 0,04 п.-лет 0,1 п.-лет 0	0 (Б) 0 (М) 0,0057 п.-лет (Б) 0,109 п.-лет (М) 0,10 п.-лет (Б) 1,42 п.-лет (М)
J.S. Ginsberg и соавт., 1995 [52]	16	Когортное проспективное, анализ подгрупп без терапии В, МНО 2,0–3,0	8,7 мес Медиана 3 мес (3 нед – 6 мес)	Нет	0/16	18% 0	НД

О Б З О Р

Авторы, год	Число пациентов	Тип исследования и терапия	Срок наблюдения	Соответствие АФС-критериям	Тромбоз во время включения (артериальный/венозный)	Тромбоз за период наблюдения	Кровотечение (большое/малое – Б/М)
P. Parandoni и соавт., 1996 [47]	15	Когортное ретроспективное, анализ подгрупп без терапии В, МНО 2,0–3,0	Медиана 8 лет (1–10)	Да	0/15	0,038 п.-лет	НД (3 пациента, 3 М)
A. Rance и соавт., 1997 [48]	27	Когортное ретроспективное, анализ подгрупп без терапии В, МНО 2,0–3,0	1–4 года	Нет	0/27	НД (4 пациента) 0	НД
S. Shulman и соавт., 1998 [13]	68	РКИ, анализ подгрупп без терапии В, МНО 2,0–2,85	4 года	Нет	0/68	0,1 п.-лет 0	НД
S.R. Levine и соавт., 2004 [49]	720	РКИ, анализ подгрупп АСК В, МНО 1,4–2,8	2 года	Нет	720/0	22,18% 26,15%	НД
M.A. Crowther и соавт., 2003 [54]	114	РКИ В, МНО 2,0–3,0 В, МНО 3,1–4,0	2,7 года	Да	27/87	0,013 п.-лет 0,032 п.-лет	0,03/п.-лет (Б); 0,14/п.-лет (М) 0,027/п.-лет (Б); 0,087/п.-лет (М)
G. Finazzi и соавт., 2005 [55]	109	РКИ В, МНО 2,0–3,0 В, МНО 3,0–4,5	3,3 года 3,5 года	Да	44/75	0,016 п.-лет 0,031 п.-лет	0,016 п.-лет (Б); 0,033 п.-лет (М) 0,010 п.-лет(Б); 0,079 п.-лет (М)

Примечание. АСК – ацетилсалициловая кислота в низких дозах; В – варфарин; соответствие АФС-критериям – достоверный АФС согласно международным критериям 1999 г; п.-лет – пациенто-лет, * – у 6 больных сосудистые исходы без указаний локализации, ** – 18 больных умерли и не наблюдались; НД – нет данных.

альные и венозные. Риск рецидива артериального тромбоза был выше по сравнению с венозным независимо от вида терапии.

Интересны работы, в которых проведен анализ по подгруппам, представленный G. Ruiz-Irastorza и соавт. [45]. Из 5 выбранных работ только в исследовании P. Parandoni и соавт. [47] больные соответствовали критериям достоверного АФС (см. табл. 2). Недостатком всех этих работ было то, что первые четыре исследования включали только больных с венозным тромбозом (1 эпизод) и пятое – больных с церебральным тромбозом. Последняя работа – рандомизированное контролируемое слепое исследование WARSS/APASS Group (The Warfarin Aspirin Recurrent Ischemic Stroke Study/The Antiphospholipid Antibodies in Stroke Study Group) [49–51], в котором оценивался риск рецидивов ишемических инсультов за 2 года наблюдения в зависимости от терапии. Из 720 пациентов, имеющих аФЛ (аКЛ и/или ВА), 361 получал варфарин (МНО от 1,4 до 2,8, среднее МНО 2,2), 359 – аспирин (325 мг/сут). Результаты анализа не выявили различий между группами как по частоте рецидивов инсульта, так и по частоте больших кровотечений. Это позволило авторам утверждать,

что терапия варфарином с поддержанием МНО на уровне 1,4–2,8 не может быть рекомендована для вторичной профилактики инсультов у пациентов с аФЛ и препаратом выбора в данной ситуации является аспирин [49–51]. Однократное определение аФЛ, включение в анализ пациентов с наличием IgA-аКЛ, а также исключение пациентов с высоким риском эмболии, т. е. с мерцательной аритмией, пороками и протезами клапанов сердца, являлось недочетом данного исследования. Поэтому неудивительно, что 41% из 1770 обследованных были аФЛ-позитивными. При этом только в 0,2% случаев отмечались высокопозитивные уровни аКЛ, в 6,7% – позитивность по аКЛ и ВА. Многие специалисты указывают, что когорта пациентов в WARSS значительно старше большинства описанных ранее групп пациентов с АФС. Кроме того, доза аспирина 325 мг/сут была выбрана согласно существующим на момент начала исследования рекомендациям по вторичной профилактике ишемических инсультов у пациентов без аФЛ, тогда как в настоящее время предпочтение отдается меньшим дозам (75–100 мг/сут). Возможно, именно при артериальных тромбозах необходима более интенсивная гипокоагуляция.

Более интересны результаты проспективных исследований. J.S. Ginsberg и соавт. [52], оценив взаимосвязь аФЛ и венозных тромбоемболий, сообщили об отсутствии рецидивов тромбозов у 16 пациентов с аФЛ, получавших стандартную терапию варфарином (МНО 2,0–3,0).

На 10-м Международном конгрессе по аФЛ P.R.J. Ames и соавт. [53] представили результаты наблюдения за 34 больными с ПАФС (12 мужчин, 22 женщины, средний возраст – 32 года), получавшими варфарин с поддержанием МНО 2,0–3,0. Средний срок наблюдения – 34 мес. За этот период развился только 1 рецидив тромбоза (фатальный ишемический инсульт) и 22 случая кровотечений (21 малое и 1 большое субдуральное кровотечение). Риск рецидивов тромбозов был равен риску развития больших кровотечений.

M.A.Crowther и соавт. [54] провели проспективное слепое исследование по оценке риска рецидивов тромбоемболий у 114 пациентов с предшествующими артериальными и венозными тромбозами и аФЛ (ВА или средние – высокие уровни IgG-аКЛ). Все больные были разделены на 2 группы: 1-я (группа среднеинтенсивной терапии варфарином, МНО 2,0–3,0) насчитывала 58 пациентов; 2-я (группа высокоинтенсивной терапии, МНО 3,1–4,0) – 56 больных. Аспирин получали 14 из 114 пациентов: 6 – в 1-й группе и 8 – во 2-й. Группы были сопоставимы по возрасту и клинико-лабораторным данным, но различались по половому составу – среди больных со среднеинтенсивной терапией преобладали женщины (71% против 48% в группе высокоинтенсивной терапии). Среднее МНО составляло 2,3 в 1-й группе и 3,3 – во 2-й группе, но доля анализов, когда МНО достигало декларируемого уровня, была значительно выше в 1-й группе (71 и 40% всех определений МНО соответственно). В среднем за 2,68 года рецидивы тромбозов были выявлены у 8 пациентов: у 6 (10,7%) в группе высокоинтенсивной терапии и у 2 (3,4%) в группе среднеинтенсивной терапии (ОР 3,1; 95%ДИ 0,6–15,0; $p=0,15$). Кровотечения были зарегистрированы у 11 (19%) из 58 пациентов в 1-й группе и у 14 (25%) из 56 во 2-й, из них большие геморрагии – у 7 больных (у 4 и 3 соответственно). Риск больших кровотечений составил 2,2% в год в группе среднеинтенсивной терапии и 3,6% в год в группе высокоинтенсивной терапии. Результаты исследования позволили сделать заключение, что для профилактики рецидивов тромбозов у пациентов с АФС высокоинтенсивная терапия варфарином не является более эффективной, чем среднеинтенсивная.

Европейское РКИ [55] включало 109 больных с достоверным АФС (большинство с венозным тромбозом), в котором были сравнены два режима терапии варфарином: антикоагулянтная терапия высокой интенсивности и стандартная – средней интенсивности. Как европейское, так и канадское [54] РКИ не отметили преимущества высокой интенсивности антикоагуляции в отношении рецидива тромбоза.

G. Ruiz-Irastorza и соавт. [43] проанализировали значения МНО во время рецидива тромбоза, которые имелись в 10 из 16 работ, в 3 тромбоз регистрировался у пациентов, не получавших ОАК. В 1 исследовании авторы были «ослеплены» в отношении проводимой терапии во время оценки эпизодов кровотечения. Было выявлено 180 случаев рецидива тромбоза: в 104 случаях отсутствовала какая-либо терапия, в 27 проводилась терапия только аспирином (преобладали рецидивы артериального тромбоза), в 49 – только варфарином. В 42 (86%) случаях МНО во время тромбоза было $< 3,0$. Эти работы показали, что рецидивы тромбоза были при отсутствии любой антикоагулянтной или антитромбоцитарной терапии. Один из 4 случаев рецидива тромбоза приходился на пациентов, получающих терапию ОАК, в то же время при $\text{МНО} \geq 3,0$ рецидивов тромбоза было на 14% меньше, чем у больных, получающих ОАК при $\text{МНО} < 3,0$. Нет данных о сопутствующей терапии и ее влиянии на МНО. В работе S. Krnic-Barrie и соавт. [12] использование варфарина с поддержанием протромбинового отношения на уровне 1,5–2,0 (что соответствует МНО 1,5–2,5) достоверно снижало частоту рецидивов как венозных, так и артериальных тромбозов у пациентов с аФЛ, в то время как сопутствующая терапия преднизолоном повышала ее.

Известно, что длительный прием варфарина увеличивает частоту развития значимых геморрагий в среднем до 3% в год, причем каждый 5-й случай заканчивается смертью [56–59]. Даже при поддержании МНО в интервале 2,0–3,0 частота больших, угрожающих жизни и фатальных кровотечений составляет 2,1 и 0,25% в год соответственно [57]. Повышение уровня МНО на 1 единицу увеличивает риск серьезных кровопотерь на 42% [60]. Кроме того, больные с АФС, как правило, имеют один или несколько дополнительных факторов риска: артериальную гипертензию (АГ), тромбоцитопению, нарушения мозгового кровообращения и гастроинтестинальные кровотечения в анамнезе. Ухудшают прогноз также возраст старше 65–75 лет, алкоголизм, использование других лекарственных препаратов (аспирин, гепарин, нестероидные противовоспалительные препараты и др.), почечная и печеночная недостаточность, мутации в пропептиде IX фактора свертывания [50, 58–60]. В связи с опасностью побочных явлений 62% опрошенных интернистов не рекомендовали доводить МНО до $\geq 3,0$ после первого случая тромбоза и отдавали предпочтение стандартной схеме (МНО 2,0–3,0) [61].

В обзоре G. Ruiz-Irastorza и соавт [43] эпизоды кровотечения были отмечены в 8 работах: частота больших кровотечений колебалась от 0,57 до 10% в год. В 7 работах приведены значения МНО во время кровотечения. Из 93 выявленных эпизодов кровотечения 24 отмечались при значениях МНО $< 3,0$, тогда как 69 – при $\text{МНО} \geq 3,0$. Число больших геморрагий в группе с $\text{МНО} > 3,0$ составило 20 против 5 в группе с

МНО < 3,0. P.R.J. Ames и соавт. [53] отметили увеличение риска больших кровотечений у больных с МНО > 3,0. По данным G. Ruiz-Irastorza и соавт. [45], которые ретроспективно проанализировали данные 66 пациентов с АФС, получавших ОАК в течение 12 мес, частота больших геморрагий при МНО 3,5 составляла 6 на 100 пациенто-лет. По данным этих авторов, частота интракраниальных и фатальных геморрагий у больных с целевым МНО 3,0–4,0 была сопоставима с таковой у больных с другими тромбозами (не АФС) с низкоинтенсивным уровнем антикоагулянтной терапии. В то же время частота рецидивов тромбозов даже при этом уровне антикоагуляции оставалась высокой (9,1 на 100 пациенто-лет). В 2 рандомизированных исследованиях [54, 55] не отмечено разницы в частоте больших кровотечений в зависимости от степени антикоагулянтной терапии.

Суммируя частоту кровотечений по данным литературы, авторы [43] отметили довольно широкие ее колебания, однако в 3 из каждых 4 эпизодов кровотечений, при которых было измерено МНО, последнее составляло > 3,0. В 4 работах [9, 11, 13, 53] сообщается о 18 случаях смерти, связанных с рецидивом тромбоза: в 12 случаях были атериальные тромбозы, в 5 – венозные и в 1 – сочетанные. Кроме того, в когорте больных J.A. Giron-Gonzales и соавт. [62] отмечено, что причиной смерти у 10 больных был тромбоз. В этой же когорте 1 пациент умер из-за кровотечения.

Нами также было проведено проспективное рандомизированное исследование по оценке эффективности и безопасности терапии варфарином и ее сочетания с низкими дозами АСК у 61 пациента с АФС [63, 64]. Больные были разделены на 2 группы: в 1-ю группу ($n=40$) вошли пациенты, получавшие в качестве антитромботического препарата только варфарин, во 2-ю группу ($n=21$) – больные, которым проводили комбинированную терапию варфарином и АСК, они прослежены проспективно в среднем в течение 15,7 мес. Кроме того, были исследованы генетические варианты цитохрома P450 (*CYP2C9*1*, *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3*) у 30 пациентов (25 женщин, 5 мужчин) с АФС. Частота тромбозов составила 19,6 случая на 100 пациенто-лет, частота ПНМК – не менее 8 случаев на 100 пациенто-лет, а суммарная частота тромботических осложнений (тромбозов и ПНМК) до подбора индивидуальной дозы варфарина – 27,6 случая на 100 пациенто-лет. За период наблюдения произошло 6 случаев тромбозов (частота 7,6 случая на 100 пациенто-лет) и 6 случаев ПНМК (7,6 случая на 100 пациенто-лет), что соответствовало частоте тромботических осложнений (15,1 случая на 100 пациенто-лет). Кровотечения (малые и большие) во время исследования были зарегистрированы у 19 (48,7%) пациентов 1-й группы и 13 (61,9%) пациентов 2-й группы ($p=0,33$). В нашей когорте за период наблюдения было зарегистрировано 2 случая смерти. У одной больной смерть наступила из-за поли-

органной недостаточности в результате сепсиса, у второй – из-за геморрагического инсульта (МНО 6,0 во время инсульта). Т.е. смертельные исходы ни в одном из этих случаев не были связаны с приемом варфарина. Даже во втором случае развитие геморрагического инсульта обусловлено выраженной гипокоагуляцией и несвоевременным контролем уровня МНО. Успехи терапии варфарином во многом зависят от понимания врачом механизма действия препарата, его взаимодействия с пищей и другими лекарствами, а также от тщательного лабораторного контроля.

Суммарная частота носительства *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3*, по нашим данным [64], составляла 36,7%. Вариант *CYP2C9*2* выявлен у 7 (23,3%) пациентов, причем у всех – в гетерозиготном состоянии. Вариант *CYP2C9*3* встречался у 4 (13,3%) больных: у 3 в гетерозиготной и у 1 в гомозиготной форме. У женщин репродуктивного возраста с мутациями чаще, чем у носителей варианта *CYP2C9*1*, встречались меноррагии ($p=0,05$), а у пациентов с *CYP2C9*3* по сравнению с носителями *CYP2C9*1* и *CYP2C9*2* увеличивалось также число носовых геморрагий и кровотечений из десен ($p=0,005$). Эпизоды повышения МНО > 5,0 во время исследования на фоне терапии варфарином наблюдались у 50% носителей *CYP2C9*3* и ни у кого из гомозиготных носителей *CYP2C9*1* ($p=0,024$). Исследование мутации в гене цитохрома P450 у умершей больной (в замороженном образце крови) выявило гетерозиготные мутации – *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3*. Таким образом, исследование на наличие мутации в гене цитохрома p450 позволяет заранее прогнозировать возможность развития кровотечения и более тщательно подходить к мониторингу МНО для предупреждения этого осложнения. Результаты наших исследований и данные литературы свидетельствуют о том, что при АФС риск развития тромбоза больше по сравнению с риском развития кровотечения. При правильном мониторинге МНО, учете сопутствующей терапии и обязательном исследовании МНО при любых изменениях в терапии этого осложнения можно избежать. На рис. 3 приведена примерная схема мониторинга МНО при приеме варфарина (рекомендации общества тромбоза и гемостаза).

Подводя итоги обзора данных литературы о вторичной профилактике тромбозов у больных АФС, G. Ruiz-Irastorza и соавт. [43] пришли к заключению:

- абсолютный риск рецидива тромбоза у больных с венозными тромбозами и аФЛ, которые по уровню не соответствуют критериям достоверного АФС [7], низкий (вывод вытекает из результатов когортных исследований с анализом подгрупп [14, 48, 52]);

- риск рецидива сосудистых осложнений не возрастает у больных с инсультами и низкими уровнем аФЛ в одном определении по сравнению с больными с инсультами другой этиологии (результаты исследования группы WARSS/APASS [49]);

Мировой стандарт в современной антикоагулянтной терапии

ВАРФАРИН НИКОМЕД

Показания к применению

- острый венозный тромбоз и эмболия легочной артерии (вместе с гепарином);
- послеоперационный тромбоз;
- повторный инфаркт миокарда;
- в качестве дополнительного мероприятия при проведении хирургического или медикаментозного (тромболитического) лечения тромбоза, а также при электрической конверсии мерцания предсердий;
- рецидивирующий венозный тромбоз;
- повторная эмболия легочной артерии;
- наличие протезов сердечных клапанов или протезов кровеносных сосудов (возможна комбинация с ацетилсалициловой кислотой);
- тромбоз периферических, коронарных и мозговых артерий;
- вторичная профилактика тромбоза и тромбоэмболии после инфаркта миокарда и при мерцании предсердий.

Лечение и профилактика тромбозов и эмболии



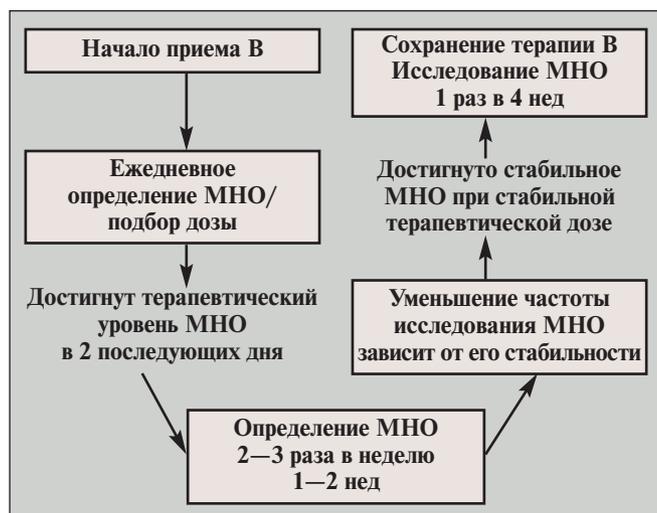


Рис. 3. Мониторинг терапии варфарином (В)

- пациенты с достоверным АФС и одним эпизодом венозного тромбоза имеют низкую степень рецидива на фоне приема оральных антикоагулянтов (вывод вытекает из 1 когортного исследования с анализом подгрупп и 2 РКИ [47, 54, 55]);

- пациенты с достоверным АФС и артериальными тромбозами или рецидивом тромбоза имеют высокий риск рецидива даже при терапии антикоагулянтами с поддержанием МНО 2,0–3,0 [9, 12, 46];

- рецидивы нечасты у пациентов, получающих высокоинтенсивную антикоагулянтную терапию (МНО 3,0–4,0). Большинство рецидивов тромбоза отмечаются при уровне антикоагуляции <3,0 [9, 44, 45, 53, 55, 62];

- у больных с АФС риск рецидива тромбоза выше риска развития геморрагий. Кроме того, у больных АФС смертность, ассоциированная с рецидивом тромбоза, выше по сравнению с таковой при вторичных геморрагиях [9, 12, 44, 45, 53];

- и наконец, нет данных о роли аспирина в комбинированной терапии с варфарином в случаях резистентности к аспирину или влияния на кардиоваскулярный риск.

Таким образом, авторы [43] приводят следующие рекомендации по вторичной профилактике тромбозов у больных с АФС с градацией этих рекомендаций по уровню доказательной медицины (1А, 1В, 1С):

- 1) больные с низким риском рецидива тромбоза (1 эпизод венозного тромбоза) должны получать варфарин с поддержанием МНО на уровне 2,0–3,0. Окончательная оценка рекомендаций соответствует 1В;
- 2) больные с АФС с артериальными тромбозами и/или рецидивами венозных тромбозов должны получать варфарин с поддержанием МНО >3,0. Оценка этих рекомендаций соответствует 1С, так как РКИ включали незначительное число подобных пациентов;
- 3) у больных с венозным тромбозом или инсультом с однократно позитивным тестом аФЛ необходимо повторное исследование последних согласно диагностическим критериям АФС (не менее чем через 12 нед). Если эти больные имели положительные уровни аФЛ только в одном определении, то терапия их не отличается от таковой у больных с инсультами другой этиологии (не АФС), т.е. варфарином с достижением МНО 2,0–3,0 и низкой дозой аспирина.

Пока нет данных о необходимости дополнительного назначения других антитромботических препаратов (аспирин и др.) у больных, получающих варфарин с высокоинтенсивной степенью антикоагуляции (МНО 3,0–4,0), как и о влиянии их на кардиоваскулярные факторы риска.

Мы редко проводим высокоинтенсивную антикоагулянтную терапию в связи с отсутствием до настоящего времени в России витамина К₁, являющегося антидотом ОАК [65], а также концентрата протеина С. Вместе с тем у больных с рецидивом тромбозов артериальной и/или венозной локализации с очень высокими уровнями аФЛ, получающих подобную терапию, проводятся более тщательный мониторинг МНО и обследование на генетические мутации в цитохроме Р450.

Приведенные данные диктуют необходимость дальнейших контролируемых испытаний для выработки оптимальной тактики антикоагуляции, а также для оценки возможностей сочетанной терапии ОАК и антиагрегантами.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Hughes G.R.V. Thrombosis, abortion, cerebral disease and lupus anticoagulant. *BMJ* 1983; 187: 1088–89.
2. Hughes G.R.V., Harris E.N., Charavi A.E. The anticardiolipin syndrome. *J. Rheumatol* 1986; 13: 486–9.
3. Насонов Е.Л. Антифосфолипидный синдром: клиническая и иммунологическая характеристика. *Клин мед* 1989; 1: 5–13.
4. Насонов Е.Л. Антифосфолипидный синдром. М.: Литтерра 2004; 379.
5. Алекберова З.С., Решетняк Т.М., Кошелева Н.М. и др. Антифосфолипидный синдром при системной красной волчанке: оценка диагностических и классификационных критериев. *Клин мед* 1996; 6: 39–42.
6. Asherson R.A., Baguley E., Hughes G.R.V. Antiphospholipid syndrome: five years follow-up. *Ann Rheum Dis* 1991; 50: 805–10.
7. Myakis S., Lockshin M.D., Atsumi T. et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 295–306.
8. Wood A. Drug therapy. *N Engl J Med* 1994; 330: 1287–93.
9. Rosove M.H., Brewer P.M.C. Antiphospholipid thrombosis: clinical course after the first thrombotic event in 70 patients. *Ann Int Med* 1992; 117: 303–8.
10. Derksen R.H.W.M., de Groot Ph.G., Kater L. et al. Patients with antiphospholipid antibodies and venous thrombosis should receive long term anticoagulant treatment. *Ann Rheum Dis* 1993; 52: 689–92.
11. 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: 993–7.
12. Krnic-Barrie S., O'Connor C.R., Looney S.W. et al. A retrospective review of 61 patients with antiphospholipid syndrome. Analysis of influencing recurrent thrombosis. *Arch Intern Med* 1997; 157:2101–08.
13. Schulman S., Svenungsson E., Granqvist S.

- Anticardiolipin antibodies predict early recurrence of thromboembolism and death among patients with venous thromboembolism following anticoagulant therapy. *Am J Med* 1998;104: 332–8.
14. Linkins L.A., Weitz J.I. New anticoagulants. *Semin Thromb Hemost* 2003; 29: 619–31.
15. Лечение оральными антикоагулянтами. Рекомендации Всероссийской ассоциации по изучению тромбозов, геморрагий и патологии сосудов им. А.А. Шмидта – Б.А. Кудряшова. М.: РКИ Соверо пресс 2002; 36 с.
16. Лечение оральными антикоагулянтами. Методические рекомендации Всероссийской ассоциации по изучению тромбозов, геморрагий и патологии сосудов им. А.А. Шмидта – Б.А. Кудряшова. Сост. Т.В. Козлова. Под ред. Л.Б. Лазебника и И.Н. Бокарева. М.: Издатель Е.Разумова 2003; 28 с.
17. Palkimas M.P., Skinner H.M., Gandhi P.J. et al. Polymorphisms induced sensitivity to warfarin: a review of the literature. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis* 2003; 15: 205–12.
18. Aithal G.P., Day C.P., Kesteven P.J. et al. Association of polymorphisms in cytochrome P450 CYP2C9 with warfarin dose requirement and risk of bleeding complications. *Lancet* 1999; 353: 717–9.
19. Ansell J., Hirsh J., Poller L. et al. The pharmacology and management of the vitamin K antagonists: the seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2004; 126: 204–33.
20. Takahashi H., Echizen H. Pharmacogenetics of warfarin elimination and its clinical implications. *Clin Pharmacokinet* 2001; 40: 587–603
21. Hirsh J., Fuster V., Ansell J. et al. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Guide to warfarin therapy. *Circulation* 2003; 107: 1692–711.
22. Wessler S., Gitel S.N. Warfarin: from bedside to bench. *N Engl J Med* 1984; 311: 645–52.
23. Zivelin A., Rao L.V., Rapaport S.I. Mechanism of the anticoagulant effect of warfarin as evaluated in rabbits by selective depression of individual procoagulant vitamin-K dependent clotting factors. *J Clin Invest* 1993; 92: 2131–40.
24. Patel P., Weitz J., Brooker L.A. et al. Decreased thrombin activity of fibrin clots prepared in cord plasma compared to adult plasma. *Pediatr Res* 1996; 39: 826–30.
25. Esmon C. T. Molecular events that control the protein C anticoagulant pathway. *Thromb Haemost* 1993; 70: 29–35.
26. Weitz J.I., Hudoba M., Massel D. et al. Clot-bound thrombin is protected from inhibition by heparin-antithrombin III but is susceptible to inactivation by antithrombin III-independent inhibitors. *J Clin Invest* 1990; 86: 385–91.
27. Bajzar L., Manuel R., Nesheim M.E. Purification and characterization of TAFI, a thrombin-activable fibrinolysis inhibitor. *J Biol Chem* 1995; 270: 14477–84.
28. Furie B., Diuguid C.F., Jacobs M. et al. Randomized prospective trial comparing the native prothrombin antigen with the prothrombin time for monitoring anticoagulant therapy. *Blood* 1990; 75: 344–9.
29. Moll S., Ortel T.L. Monitoring warfarin therapy in patients with lupus anticoagulants. *Ann Intern Med* 1997; 127: 177–85.
30. 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: 552–8.
31. 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.
32. Kornberg A., Francis C.W., Pellegrini V.D. et al. Comparison of native prothrombin antigen with the prothrombin time for monitoring oral anticoagulant prophylaxis. *Circulation* 1993; 88: 454–60.
33. Kasthuri R.S., Roubey R.A. Warfarin and the antiphospholipid syndrome: does one size fit all? *Arthritis Rheum* 2007; 57(8, Dec. 15): 1346–47.
34. Wells P.S., Holbrook A.M., Crowther N.R. et al. Interactions of warfarin with drugs and food. *Ann Intern Med* 1994; 121: 676–83.
35. Чуваева А.В., Балоян Г.М., Зайтман Е.В. и др. Диета и варфаринотерапия. Тромбоз, гемостаз и реология 2004; 1: 73–74.
36. Readman A. Implications of cytochrome P450 2C9 polymorphism on warfarin metabolism and dosing. *Pharmacotherapy* 2001; 21: 235–41.
37. Bhasker C.R., Miners J.O., Coulter S. et al. Allelic and functional variability of cytochrome P450 2C9. *Pharmacogenetics* 1997; 7: 51–8.
38. Lee C.R., Goldstein J.A., Pieper J.A. Cytochrome P450 2C9 polymorphisms: a comprehensive review of the in-vitro and human data. *Pharmacogenetics* 2002; 12: 251–63.
39. Taube J., Halsall D., Baglin T. Influence of cytochrome P450 CYP2C9 polymorphisms on warfarin sensitivity and risk of over-anticoagulation in patients on long-term treatment. *Blood* 2000; 96: 1816–19.
40. Higashi M., Veenstra D., Midori Kondo L. et al. Association between CYP2C9 genetic variants and anticoagulation – related outcomes during warfarin therapy. *JAMA* 2002; 287: 1690–98.
41. Joffe H.V., Xu R., Johnson F.B. et al. Warfarin dosing and cytochrome P450 2C9 polymorphisms. *Thromb Haemost* 2004; 91: 1123–28.
42. Bodin L., Verstuyft C., Tregouet D.A. et al. Cytochrome P4502C9 (CYP2C9) and vitamin K epoxide reductase (VKORC1) genotypes as determinants of acenocoumarol sensitivity. *Blood* 2005; 106: 135–40.
43. Ruiz-Iratorza G., Hunt B.J., M.A.Khamashta. A systematic review of secondary thromboprophylaxis in patients with antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum* 2007; 57(8, Dec.15): 1487–95.
44. Munoz-Rodriguez F.J. Font J. Cervera et al. Clinical study and follow-up of 100 patients with the antiphospholipid syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 1999; 29: 182–90.
45. Ruiz-Iratorza G., Khamashta K.A., Hunt B.J. et al. Bleeding and recurrent thrombosis in definite antiphospholipid syndrome: an 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: 1164–9.
46. Witkowsky A.K., Downing J., Blackburn J. et al. Warfarin-related outcomes in patients with antiphospholipid antibody syndrome managed in an anticoagulation clinic. *Thromb Haemost* 2006; 96: 137–141.
47. Parandoni P., Simioni P., Girolami A. Antiphospholipid antibodies, recurrent thromboembolism, and intensity of warfarin anticoagulation [letter]. *Thromb Haemost* 1996;75:859.
48. Rance A., Emmerich J., Fiessinger J.N. Anticardiolipin antibodies and recurrent thromboembolism [letter]. *Thromb Haemost* 1997; 77:221–2.
49. Levine S.R., Brey R.L., Tilley B.C. et al. Antiphospholipid antibodies and subsequent thrombo-occlusive events in patients with ischemic stroke. *JAMA* 2004; 291: 576–84.
50. Levine M.N., Rascobe G., Landefeld S. et al. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment. *Chest* 2001;119: 108–21.
51. Brey R.L., Levine S.R. APL and the brain: treatment (abstract). *Lupus* 2002; 9: 559.
52. Ginsberg J.S., Wells P.S., Brill-Edwards P. et al. Antiphospholipid antibodies and venous thromboembolism. *Blood* 1995; 86: 3685–91.
53. Ames P.R.J., Ciampa A., Grandone E. et al. Conventional oral anticoagulation (INR 2–3) effectively prevents rethrombosis in primary antiphospholipid antibody syndrome (abstract). *Lupus* 2002; 9: 624.
54. Crowther M.A., Ginsberg J.S., Julian J. et al. A comparison of two intensities of warfarin for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid antibody syndrome. *N Engl J Med* 2003; 349: 1133–8.
55. Finazzi G., Marchioli R., Brancaccio V. et al. A randomized clinical trial of high intensity warfarin vs. conventional antithrombotic therapy for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid syndrome (WAPS). *Thromb Haemost* 2005; 3: 848–53.
56. Kearon C., Gent M., Hirsh J. et al. A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1999; 340: 901–7.
57. Hirsh J., Kearon C., Ginsberg J. Duration of anticoagulant therapy after first episode of venous thrombosis in patients with inherited thrombophilia. *Arch Intern Med* 1997;157: 2174–7.
58. Palareti G., Leali N., Cocheri S. et al. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception – cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). Italian study on complications of oral anticoagulant therapy. *Lancet* 1996; 348: 423–8.
59. Landefeld C.S., Beyth R.J. Anticoagulant – related bleeding: clinical epidemiology, prediction. *Am J Med* 1993;95: 315–28.
60. Van der Meer F.J., Rosendaal F.R., Vandenbroucke J.P., Briet E. Bleeding complications in oral anticoagulant therapy. An analysis of risk factors. *Arch Intern Med* 1993; 153: 1557–62.
61. McCrae K.R. Antiphospholipid antibody associated thrombosis: a consensus for treatment. *Lupus* 1996; 5: 560–70.
62. Giron-Gonzales J.A., Garcia del Rio E., Rodriguez C. et al. Antiphospholipid syndrome and asymptomatic carriers of antiphospholipid antibody: prospective analysis of 404 individuals. *J Rheumatol* 2004; 31: 1560–7.
63. Решетняк Т.М., Кондратьева Л.В., Патрушев Н.Л. и др. Варфарин при лечении антифосфолипидного синдрома. *Тер арх* 2007;5: 47–54.
64. Кондратьева Л.В., Решетняк Т.М., Патрушева Н.Л. и др. Влияние полиморфизма цитохрома P450 на эффективность и безопасность терапии варфарином у пациентов с антифосфолипидным синдромом. *Научно-практ ревматол* 2006; 4:63–9.
65. Beyth R.J., Quinn L., Landefeld C.S. A multi-component intervention to prevent major bleeding complications in older patients receiving warfarin: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2000; 133: 687–95.