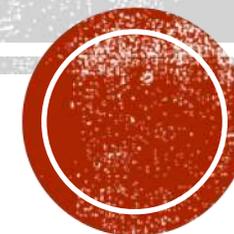


**ФГБОУ ВО «Российский Национальный Исследовательский  
Медицинский Университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России**

*Кафедра факультетской терапии им. академика А.И. Нестерова  
(зав. кафедрой – д.м.н., проф. Шостак Н.А.)*

# **Антикоагулянты в практике ревматолога. Выбор, основанный на доказательствах**

*Кондрашов Артем Александрович  
Андряшкина Дарья Юрьевна*



*Международная конференция*  
**РЕАЛЬНЫЙ ПУТЬ ОТ НАУЧНЫХ РАЗРАБОТОК  
ДО ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**  
Москва, 1-2 ноября 2018 г.

# Спектр ревматических заболеваний (РЗ), сопровождающихся развитием тромботических осложнений (2)

Заболевание	Тип вовлекаемых сосудов и возможный механизм	Частота ТЭС, %	Взаимосвязь с активностью заболевания	Лечение тромбоза
<b>Антифосфолипидный синдром (АФС)</b>	<b>Артериальные и венозные;</b> взаимодействие аФЛ антител с эндотелиальными клетками и тромбоцитами, активация комплемента	<b>20-28</b>	У некоторых пациентов	Главным образом антиагреганты и <b>АНТИКОАГУЛЯНТЫ</b> ; ГК и иммуносупрессивная терапия по специальным показаниям
<b>Системная красная волчанка (СКВ)</b>	<b>Артериальные и венозные;</b> в результате повреждения эндотелия и аФЛ антител	<b>7,2-12</b>	У некоторых пациентов	ГК, иммуносупрессанты, ГХ, антиагреганты и <b>АНТИКОАГУЛЯНТЫ</b>
<b>Ревматоидный артрит</b>	<b>Артериальные и венозные;</b> в результате повреждения эндотелия, гиперкоагуляции, реактивности тромбоцитов, связанных с лечением, гипергомоцистеинемии	<b>2,2-7,4</b>	Возможно	ГК, БПВП и ГИБП, антиагреганты



# Спектр ревматических заболеваний (РЗ), сопровождающихся развитием тромботических осложнений (2)

Заболевание	Тип вовлекаемых сосудов и возможный механизм	Частота ТЭС, %	Взаимосвязь с активностью заболевания	Лечение тромбоза
<b>Болезнь Бехчета</b>	Главным образом <b>венозные</b> , но могут вовлекаться сосуды любого типа и калибра; в результате повреждения эндотелия	<b>7-33</b>	++	ГК, иммуносупрессанты
<b>АНЦА-ассоциированные васкулиты</b>	<b>Венозный</b> ; в результате повреждения эндотелия и апоптоза, АНЦА и эозинофильной токсичности	<b>8-14</b>	++	ГК, иммуносупрессанты
<b>Артериит Такаясу</b>	<b>Артериальная и венозная</b> ; из-за повышенных прокоагулянтных факторов, гиперреактивности тромбоцитов и гиперкоагуляции	<b>5-20</b>	+	ГК, иммуносупрессанты, антиагреганты

*Current Pharmaceutical Design. 2012;18:1478-93. doi.org/10.2174/138161212799504731*

*Durmazlar S. P. K. Venous Thrombosis in Behcet's Disease*

*Maksimowicz-McKinnon K, et al. Medicine (Baltimore). 2009; 88:221-226*

*Suppiah R, et al. Arthritis Care Res (Hoboken) 2011; 63:588-596*

ТЭС – тромбоэмболические события



EXTENDED REPORT

## Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 10-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients

R Cervera,<sup>1</sup> R Serrano,<sup>1</sup> G J Pons-Estel,<sup>1</sup> L Ceberio-Hualde,<sup>2</sup> Y Shoenfeld,<sup>3</sup> E de Ramón,<sup>4</sup> V Buonaiuto,<sup>4</sup> S Jacobsen,<sup>5</sup> M M Zeher,<sup>6</sup> T Tarr,<sup>6</sup> A Tincani,<sup>7</sup> M Taglietti,<sup>7</sup> G Theodossiadis,<sup>8</sup> E Nomikou,<sup>8</sup> M Galeazzi,<sup>9</sup> F Bellisai,<sup>9</sup> P L Meroni,<sup>10</sup> R H W M Derksen,<sup>11</sup> P G D de Groot,<sup>12</sup> M Baleva,<sup>13</sup> M Mosca,<sup>14</sup> S Bombardieri,<sup>14</sup> F Houssiau,<sup>15</sup> J-C Gris,<sup>16</sup> I Quéré,<sup>16</sup> E Hachulla,<sup>17</sup> C Vasconcelos,<sup>18</sup> A Fernández-Nebro,<sup>19</sup> M Haro,<sup>19</sup> Z Amoura,<sup>20</sup> M Miyara,<sup>20</sup> M Tektonidou,<sup>21</sup> G Espinosa,<sup>1</sup> M L Bertolaccini,<sup>2</sup> M A Khamashta,<sup>2</sup> on behalf of the Euro-Phospholipid Project Group (European Forum on Antiphospholipid Antibodies)

# Результаты обсервационного исследования в период 1999-2009 гг. 1000 пациентов с АФС (13 европейских стран)

- За 10-летний период умерли 93 (9,3%) пациента (72 женщины и 21 мужчина)
- Не было выявлено различий в частоте летальных исходов в группе пациентов с АФС, ассоциированным с СКВ, и в группе пациентов с первичным АФС - 6,8% и 7,1% соответственно
- После проведения многофакторного анализа также не было выявлено статистических различий в частоте летальных исходов в обеих группах пациентов **в зависимости от основного заболевания** (первичный АФС или СКВ) **или проводимого лечения** (иммунодепрессанты или антикоагулянты)
- Наиболее частые причины летальных исходов:
  - *тяжелые тромботические события, в том числе инфаркт миокарда, ОНМК и ТЭЛА (36,5% от общей смертности)*
  - *инфекции (26,9%: бактериальные 21,5%, другие 5,4%)*
  - *кровотечения (10,7%)*
- 5 из 9 (55,6%) пациентов, у которых развился катастрофический АФС, умерли

Causes of death*	0-5 year (n=53) No. (%)†	5-10 year (n=40) No. (%)†	0-10 year (n=93) No. (%)†
Bacterial infection	11 (20.8)	9 (22.5)	20 (21.5)
Myocardial infarction	10 (18.9)	3 (7.5)	13 (13.9)
Stroke	7 (13.2)	4 (10)	11 (11.8)
Haemorrhage	6 (11.3)	4 (10)	10 (10.7)
Malignancy	6 (11.3)	7 (17.4)	13 (13.9)
Catastrophic APS	5 (9.4)	0	5 (5.4)
Pulmonary embolism	5 (9.4)	0	5 (5.4)



# Литературные данные о рецидиве тромбоза при АФС

Автор, год публикации	n	Время наблюдения (лет)	Число больных с рецидивом	Число тромбозов (арт/вен)	Тип исследования	Результаты
Rosove M.H. et al. Ann. Intern Med. 1992	70	5,3	37 (53%)	54	ретроспективное	ОШ для рецидива 0,19 – без терапии, 0,57 – на варфарине с МНО=1,9; 0,07 на варфарине с МНО=2,0-2,9; 0,00 на варфарине с МНО=3,0)
Shulman S et al. Am J Med., 1998	412	4	20 из 68 аКЛ+ (29%) 47 из 344 аКЛ- (14%)	67 (-/67)	проспективное	ОШ для рецидива 0,10 в год для больных аКЛ+ и 0,04 – для больных без аКЛ
Turiel M. et al. Stoke, 2005	56	5	14/43 (32,5%)	16 (10/6)	проспективное	-



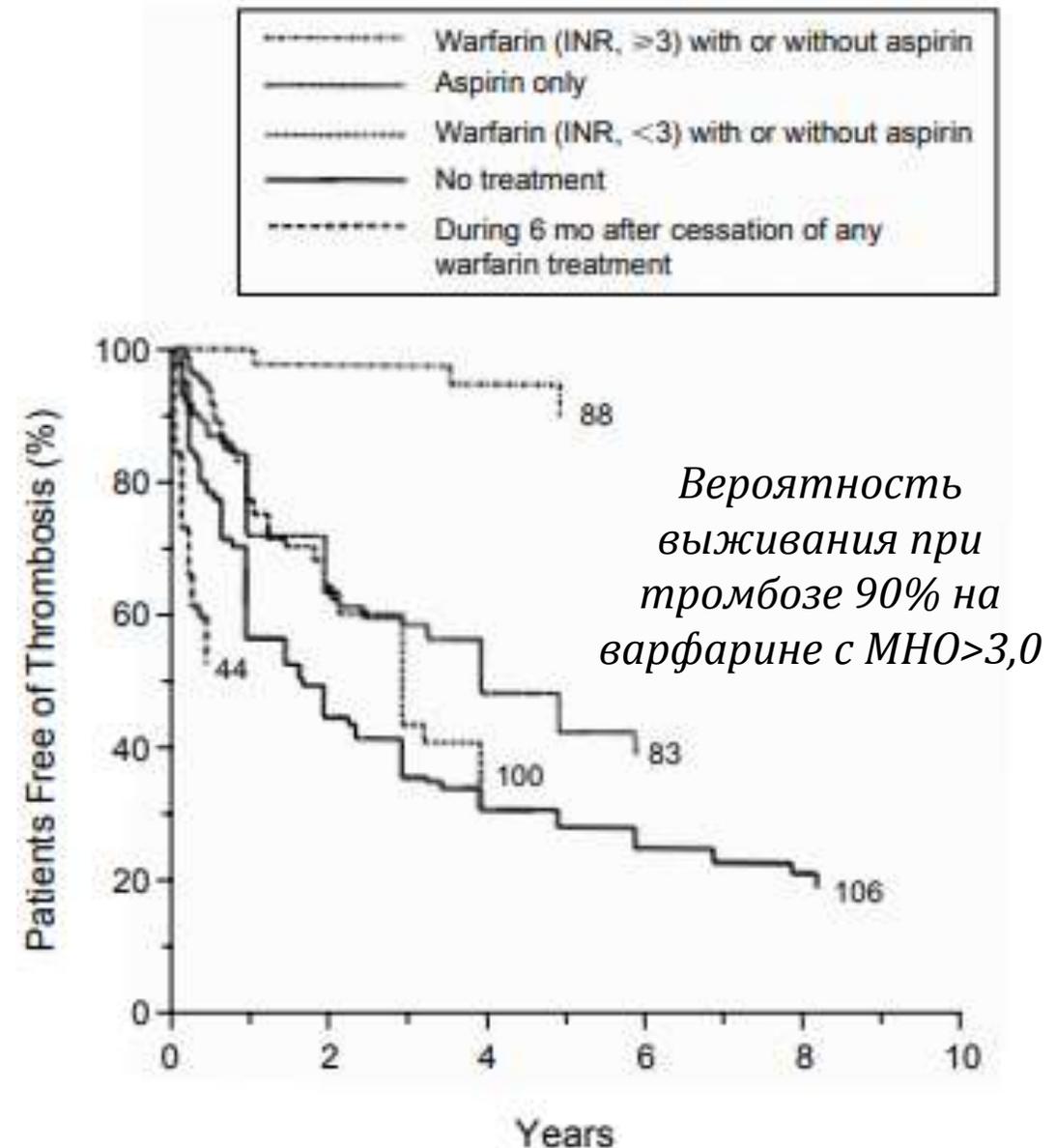
**THE MANAGEMENT OF THROMBOSIS IN THE ANTIPHOSPHOLIPID-ANTIBODY SYNDROME**

MUNTHER A. KHAMASHTA, M.D., MARIA JOSE CUADRADO, M.D., FEDZA MUJIC, M.D., NICK A. TAUB, M.Sc.,  
BEVERLEY J. HUNT, M.D., AND GRAHAM R.V. HUGHES, M.D.

10-летнее исследование (с декабря 1983 г. по декабрь 1993 г.), включающее 147 пациента с АФС

Лечение	Кол-во пациентов (весь период наблюдения)	Частота тромбозов всего (вен/арт)
Отсутствие терапии	84	80 (34/46)
Аспирин	70	43 (5/38)
<b>Варфарин</b>	104	42 (16/26)
МНО < 3	67	32 (14/18)
+ аспирин	14	7 (0/7)
МНО > 3	64	3 (2/1)
+ аспирин	17	0 (0/)
6 месяцев с момента прекращения приема варфарина	39	21 (20/1)

*N Engl J Med* 1995; 332(15):993-997  
DOI: 10.1056/NEJM199504133321504



Анализ Каплана-Майера интервала с момента предшествующего эпизода тромбоза или смены терапии до следующего эпизода тромбоза или развития побочного эффекта



# Перспективные рандомизированные контролируемые исследования АВК для профилактики рецидива тромбозов у пациентов с АФС

Автор, год	Сравнение	Кол-во пациентов	Период наблюдения	Частота повторных тромбозов	Частота кровотечений
<b>Crowther et al., 2003</b> <sup>1</sup>	Среднеинтенсивные дозы АВК (МНО 2-3) vs высокоинтенсивные дозы АВК (МНО 3-4)	114	2,7 года	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 3,7% в группе со среднеинтенсивной антикоагуляцией,</li> <li>▪ 10,7% в группе с высокоинтенсивной антикоагуляцией</li> </ul>	2,2% ежегодный риск в группе со среднеинтенсивной антикоагуляцией, 3,6% - в группе со высокоинтенсивной антикоагуляцией
<b>Finazzi et al., 2005</b> <sup>2</sup>	Среднеинтенсивные дозы АВК (МНО 2-3) vs высокоинтенсивные дозы АВК (МНО 3-4,5)	108	3,6 лет	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 5% в группе со среднеинтенсивной антикоагуляцией,</li> <li>▪ 11% в группе с высокоинтенсивной антикоагуляцией</li> </ul>	Высокая частота малых кровотечений в группе пациентов с высокоинтенсивной антикоагуляцией

1. Finazzi G, et al. *Thromb Haemost.* 2005;3:848-53  
 2. Crowther MA, et al. *N Engl J Med.* 2003;349:1133-8



# Современные положения относительно АВК с точки зрения доказательной медицины

- По данным большинства исследований, у больных АФС прием варфарина в дозах, поддерживающих уровень МНО в интервале от 2,0 до 3,0 (среднеинтенсивная антикоагуляция), способен снизить частоту рецидивов венозных тромбозов

*N. Engl. J. Med., 2003; 349:1133–1138*  
*Thromb. Haemost., 2005; 3: 848–853*  
*Arch. Intern. Med., 1997; 157: 2101–2108*

- Для сосудистых катастроф в артериальном русле эффективность этой схемы не доказана. При ишемических инсультах вместо варфарина предлагается использовать АСК. Однако эта рекомендация основана на результатах только одного проспективного исследования WARSS/APASS, в которое были включены пожилые (в среднем старше 60 лет) пациенты с инсультами неклапанной этиологии и с однократно позитивными уровнями различных аФЛ, что не соответствует современным критериям диагностики АФС

*JAMA, 2004; 291: 576–584*

- Возможно, в случае артериальных тромбозов при АФС, в том числе после ОНМК, наилучший результат даст применение более интенсивной гипокоагуляции (МНО > 3,0)

*Thromb. Research., 2004; 114: 483–488*  
*JAMA, 2006; 295 (9):1050–1057*



## Efficacy and safety of long-term low molecular weight heparin in patients with antiphospholipid syndrome

José Antonio Vargas-Hitos,<sup>1</sup> Oier Ateka-Barrutia,<sup>2</sup> Shirish Sangle,<sup>2</sup>  
Munther A Khamashta<sup>2</sup>

### **Оценка эффективности и безопасности долгосрочной терапии низкомолекулярным гепарином (НМГ) у пациентов с АФС (n=23), у которых отмечалась непереносимости или неэффективность АВК**

- ❑ большинство пациентов находились на терапии эноксапарином (n=16; 69%) и были переведены на НМГ с АВК в основном из-за развившегося тромбоза, несмотря на терапевтическое значение МНО (n=9; 39%)
- ❑ средняя продолжительность терапии НМГ составила 36 месяцев
- ❑ Улучшение качества жизни без признаков рецидивирующих тромботических событий отмечалось у 20 пациентов (87%)

**Выводы: долгосрочное применение НМГ может быть безопасной и эффективной альтернативой терапией варфарину у пациентов с АФС**



ORIGINAL ARTICLE

## Dabigatran versus Warfarin in the Treatment of Acute Venous Thromboembolism

Sam Schulman, M.D., Clive Kearon, M.D., Ajay K. Kakkar, M.D., Patrick Mismetti, M.D., Sebastian Schellong, M.D., Henry Eriksson, M.D., David Baanstra, M.Sc., Janet Schnee, M.D., and Samuel Z. Goldhaber, M.D., for the RE-COVER Study Group\*

ORIGINAL ARTICLE

## Oral Rivaroxaban for Symptomatic Venous Thromboembolism

The EINSTEIN Investigators\*

ORIGINAL ARTICLE

## Oral Apixaban for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism

Giancarlo Agnelli, M.D., Harry R. Buller, M.D., Ph.D., Alexander Cohen, M.D., Madelyn Curto, D.V.M., Alexander S. Gallus, M.D., Margot Johnson, M.D., Urszula Masiukiewicz, M.D., Raphael Pak, Ph.D., John Thompson, Ph.D., Gary E. Raskob, Ph.D., and Jeffrey I. Weitz, M.D., for the AMPLIFY Investigators\*

ORIGINAL ARTICLE

## Edoxaban versus Warfarin for the Treatment of Symptomatic Venous Thromboembolism

The Hokusai-VTE Investigators\*

ABSTRACT

Четыре новых оральных антикоагулянта (НОАК) (прямой ингибитор тромбина - *дабигатрана этаксилат*; ингибитор Ха фактора – *ривароксабан, апиксабан и эдоксабан*) одобрены в общей популяции для профилактики вторичных тромботических осложнений после ранее перенесенного эпизода венозной тромбоэмболии

*N Engl J Med* 2009; 361:2342-2352. DOI: 10.1056/NEJMoa0906598

*N Engl J Med* 2010; 363:2499-2510. DOI: 10.1056/NEJMoa1007903

*N Engl J Med* 2013; 369:799-808. DOI: 10.1056/NEJMoa1302507

*N Engl J Med* 2013; 369:1406-1415. DOI: 10.1056/NEJMoa1306638





## Rivaroxaban versus warfarin to treat patients with thrombotic antiphospholipid syndrome, with or without systemic lupus erythematosus (RAPS): a randomised, controlled, open-label, phase 2/3, non-inferiority trial

Hannah Cohen, Beverley J Hunt, Maria Efthymiou, Deepa R J Arachchillage, Ian J Mackie, Simon Clawson, Yvonne Sylvestre, Samuel J Machin, Maria L Bertolaccini, Maria Ruiz-Castellano, Nicola Muirhead, Caroline J Doré, Munther Khamashta\*, David A Isenberg\*, for the RAPS trial investigators

- С I/2013 г. по XI/2014 г. включено 116 пациентов с АФС и предшествующим венозными тромботическими осложнениями, получающих варфарин (МНО 2,5)

*Пациенты с артериальными тромбозами в исследование не включались*

- Пациенты были случайным образом рандомизированы 1:1 для продолжения лечения варфарином или ежедневного применения 20 мг ривароксабана.

❑ **Первичная конечная точка:** изменение эндогенного потенциала тромбина (ETP) с момента рандомизации на визите День 42

❑ **Вторичные конечные точки:** развитие тромбоэмболических осложнений в период лечения (День 210), генерация тромбина в начале и на День 42 и маркеры активации коагуляции in vivo в начале и День 42. Другими вторичными конечными точками были приверженность к лечению

*Lancet Haematol. 2016 Sep;3(9):e426-36*

*doi: 10.1016/S2352-3026(16)30079-5*



Rivaroxaban (n=57)      Warfarin (n=59)

	Rivaroxaban (n=57)	Warfarin (n=59)
<b>Demographics</b>		
Mean (SD) age (years)	47 (17)	50 (14)
Women	42 (74%)	42 (71%)
Men	15 (26%)	17 (29%)
Mean (SD) BMI (kg/m <sup>2</sup> )	28 (6)	30 (6)
<b>Stratification variables</b>		
SLE	11 (19%)	11 (19%)
<b>Sites</b>		
University College London Hospital	23 (40%)	25 (42%)
Guy's and St Thomas' Hospitals	34 (60%)	34 (58%)
<b>Rivaroxaban dose</b>		
20 mg once daily	55 (96%)	N/A
15 mg once daily*	2 (4%)	N/A
<b>Laboratory data</b>		
Haemoglobin (g/L)	130 (126–135)	137 (134–140)
Platelet count ( $\times 10^9/L$ )	222 (205–240)	220 (204–237)
International normalised ratio	2.8 (2.6–2.9)	2.7 (2.5–3.0)
Creatinine clearance (mL/min)	92 (85–100)	95 (88–104)
Alanine aminotransferase (IU/L)	21 (19–24)	20 (17–22)
<b>Thrombin generation</b>		
ETP (nmol/L per min)†	555 (497–619)	542 (469–626)
Lag time (min)	7.3 (6.4–8.2)	7.6 (6.6–8.7)
Time to peak thrombin generation (min)	10.8 (9.7–12.0)	11.7 (10.3–13.2)
Peak thrombin generation (nmol/L)	93.8 (78.8–111.7)	79.9 (64.9–98.2)
<b>In-vivo coagulation activation markers</b>		
Prothrombin fragment 1-2 (pmol/L)	43.3 (38.0–49.3)	43.1 (37.5–49.6)
Thrombin-antithrombin complex (µg/L)	2.9 (2.5–3.4)	2.7 (2.6–2.9)
Median (IQR) D-dimer (mg/L FEU)	0.19 (0.19–0.25)	0.19 (0.19–0.22)
<b>Raised in-vivo coagulation activation markers (n)</b>		
Prothrombin fragment 1-2	0	1
Thrombin-antithrombin complex	2	2
D-dimer	3	4
Any marker	5	6
<b>Thrombotic event with no or subtherapeutic anticoagulation‡</b>		
Deep vein thrombosis§	32 (56%)	37 (63%)
Pulmonary embolism	25 (44%)	22 (37%)
<b>Previous bleeding events while taking anticoagulation</b>		
Major	0	0
Clinically relevant	0	4 (7%)

(Table 1 continues on next page)

	Rivaroxaban (n=57)	Warfarin (n=58)	Treatment effect† (95% CI)	p value
<b>Thrombin generation at day 42</b>				
ETP (nmol/L per min)	1086 (957 to 1233)	548 (484 to 621)	2.0 (1.7 to 2.4)	<0.0001
Lag time (min)	8.9 (8.1 to 9.8)	7.3 (6.7 to 8.0)	1.2 (1.1 to 1.4)	0.0052
Time to peak thrombin generation (min)	19.2 (17.7 to 20.9)	11.2 (10.3 to 12.1)	1.7 (1.5 to 1.9)	<0.0001
Peak thrombin generation (nmol/L)	55.6 (46.8 to 66.1)	85.7 (72.3 to 101.5)	0.6 (0.5 to 0.8)	0.00061
<b>In-vivo coagulation activation markers at day 42</b>				
Prothrombin fragment 1.2 (pmol/L)	93.6 (82.1 to 106.9)	45.6 (40.1 to 52.0)	2.1 (1.7 to 2.5)	<0.0001
Thrombin-antithrombin complex (µg/L)	2.4 (2.3 to 2.6)	2.6 (2.5 to 2.8)	0.9 (0.9 to 1.0)	0.14
D-dimer (mg/L fibrinogen equivalent units)	0.19 (0.19 to 0.23)	0.19 (0.19 to 0.20)	0 (0 to 0)	1
<b>Raised concentrations (also raised at baseline) [n]</b>				
Prothrombin fragment 1.2 (pmol/L)	2 (0)	0	N/A	N/A
Thrombin-antithrombin complex (µg/L)	0	3 (1)	N/A	N/A
D-dimer (mg/L FEU)	2 (1)	4 (1)	N/A	N/A
Any marker	3 (1)	6 (2)	N/A	N/A
<b>Adherence at day 42</b>				
Median (IQR) rivaroxaban (µg/L)	162 (101 to 245)	N/A	N/A	N/A
Factor X amidolytic (IU/dL)	N/A	25.3 (23.5 to 27.3)	N/A	N/A
International normalised ratio	N/A	2.7 (2.6 to 2.9)	N/A	N/A
Mean (SD) time in therapeutic range at day 180 (%)‡	N/A	55 (23)	N/A	N/A
<b>Mean (SE) ED-5Q-5L quality of life scores at day 180</b>				
Health utility	0.82 (0.02)	0.78 (0.02)	0.04 (-0.02 to 0.09)	0.19
Health state: VAS	80 (1.8)	73 (1.8)	6.5 (1.4 to 11.5)	0.013
<b>New thrombotic events at day 210</b>				
Deep vein thrombosis	0	0	N/A	N/A
Pulmonary embolism	0	0	N/A	N/A
Arterial thrombosis	0	0	N/A	N/A
Other	0	0	N/A	N/A
Any combination	0	0	N/A	N/A
<b>Bleeding events at day 210 ¶</b>				
Major	0	0	N/A	N/A
Clinically relevant	3 (5%)	2/55 (4%)	1.7 (-5.9 to 9.3)	N/A
Minor	10 (18%)	8/55 (15%)	3.0 (-10.5 to 16.5)	N/A
Unclassified, insufficient information	1 (2%)	0	1.8 (-1.7 to 5.3)	N/A
<b>Site of bleed§</b>				
Intracranial	1	0	N/A	N/A
Skin (bruise)	3	0	N/A	N/A
Oral	0	1	N/A	N/A
Nasal	5	3	N/A	N/A
Vaginal	1	0	N/A	N/A
Rectal	0	3	N/A	N/A
Lower ureteric	1	0	N/A	N/A
Other	9	7	N/A	N/A
<b>Adverse events at day 210¶¶</b>				
SAE**	4 (7%)	3/55 (5%)	1.5 (-7.5 to 10.5)	N/A
SAR	0	1/55 (2%)	-1.8 (-5.3 to 1.7)	N/A
SUSAR	0	0	N/A	N/A

## Rivaroxaban versus warfarin to treat patients with thrombotic antiphospholipid syndrome, with or without systemic lupus erythematosus (RAPS): a randomised, controlled, open-label, phase 2/3, non-inferiority trial

Hannah Cohen, Beverley J Hunt, Maria Efthymiou, Deepa R J Arachchilage, Ian J Mackie, Simon Clawson, Yvonne Sylvestre, Samuel J Machin, Maria L Bertolaccini, Maria Ruiz-Castellano, Nicola Muirhead, Caroline J Doré, Munther Khamashta\*, David A Isenberg\*, for the RAPS trial investigators

- ❑ У пациентов с АФС общий тромботический риск, основанный на показателях тромбограммы, маркерах активации коагуляции in vivo и клинических исходах, не увеличивается на фоне приема ривароксабана по сравнению с варфарином
- ❑ Отсутствие новых тромбозов или больших кровотечений подтверждает этот вывод
- ❑ Ривароксабан представляется эффективным и безопасным препаратом и может стать альтернативой варфарину у пациентов с АФС
- ❑ Необходимы дальнейшие исследования для определения роли НОАК у пациентов с АФС

Lancet Haematol. 2016 Sep;3(9):e426-36  
doi: 10.1016/S2352-3026(16)30079-5





Published in final edited form as:

Curr Opin Rheumatol. 2017 September ; 29(5): 458–466. doi:10.1097/BOR.0000000000000410.

## Antiphospholipid syndrome: an update for clinicians and scientists

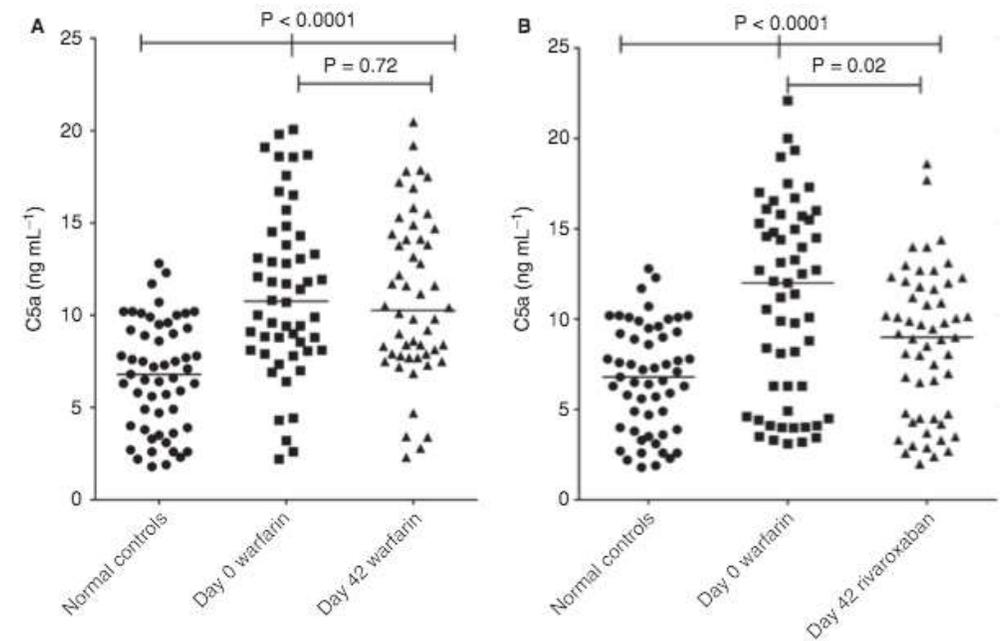
Andrew P. Vreede, M.D.<sup>1</sup>, Paula L. Bockenstedt, M.D.<sup>2</sup>, and Jason S. Knight, M.D., Ph.D.<sup>1</sup>

### ORIGINAL ARTICLE

## Rivaroxaban limits complement activation compared with warfarin in antiphospholipid syndrome patients with venous thromboembolism

D. R. J. ARACHCHILLAGE,\* I. J. MACKIE,\* M. EFTHYMIU,\* A. CHITOLIE,\* B. J. HUNT,†‡  
D. A. ISENBERG,§ M. KHAMASHTA,¶\*\* S. J. MACHIN\* and H. COHEN\*††

- Активация компонентов комплемента имеет патогенетическое значение в развитие тромботических осложнений при АФС
- Белки коагуляционного звена гемостаза (*Xa фактор*), могут активировать систему комплемента
- У пациентов с «тромботическим» АФС отмечается активация системы комплемента



- Пациенты с АФС и предшествующими тромботическими осложнениями, получавшие варфарин, имеют значительно повышенную активацию компонентов комплемента по сравнению с группой контроля
- На фоне терапии ривароксабаном отмечалось значительное снижение С3а, С5а компонентов комплемента, что может потенциально обеспечить преимущество ривароксабана по его антикоагулянтной эффективности



# Rivaroxaban in thrombotic antiphospholipid syndrome (TRAPS)

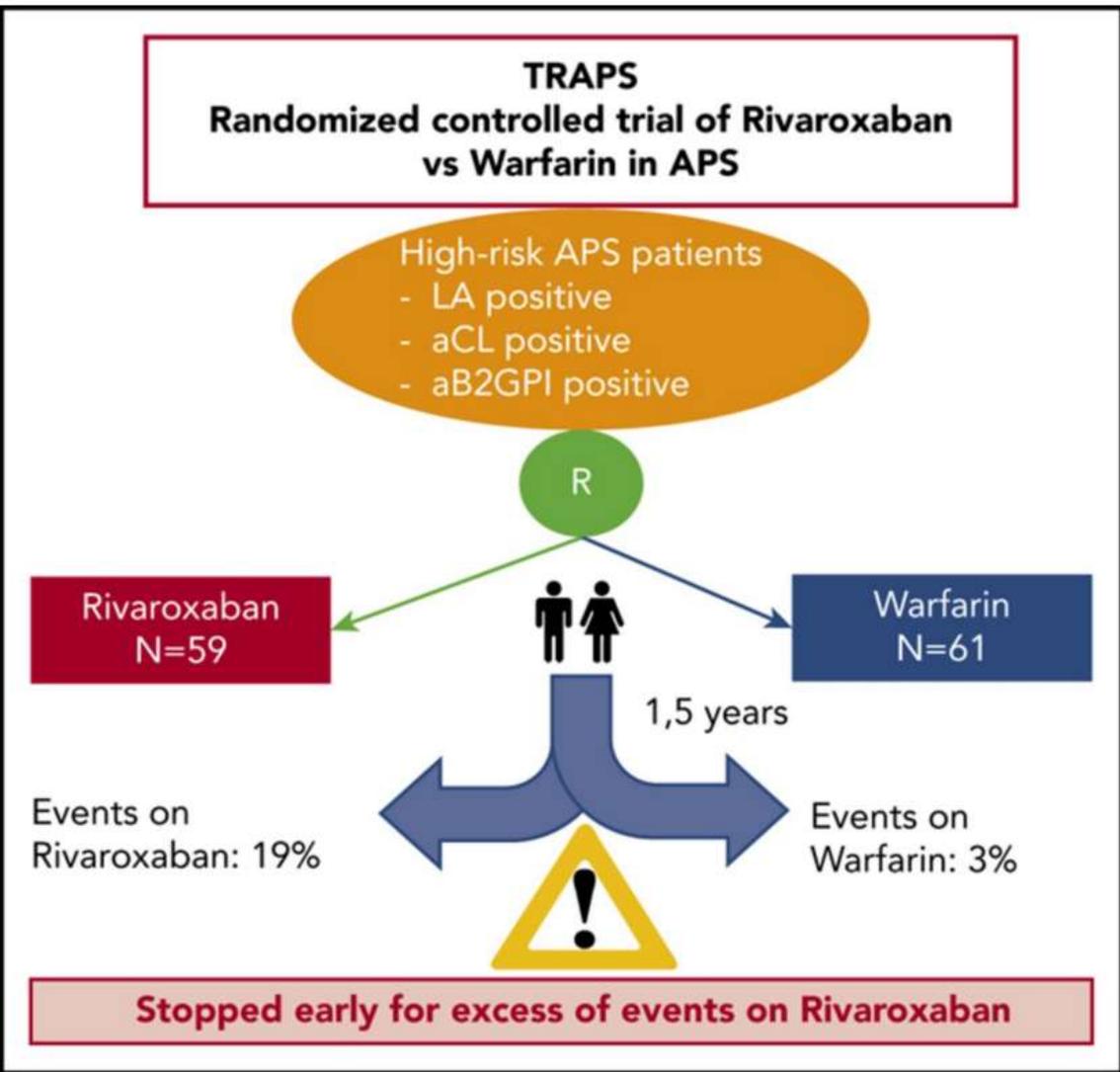
## РАНДОМИЗИРОВАННОЕ ОТКРЫТОЕ МНОГОЦЕНТРОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Сравнение РИВАРОКСАБАНА 20 мг один раз в день (или 15 мг один раз в день у пациентов со снижением функции почек в пределах 30-49 мл/мин) vs ВАРФАРИНА (показатель нормализуемого международного значения 2,5) по влиянию на риск развития тромбоэмболических событий, а также развитию больших кровотечения и сосудистой смертности у пациентов с АФС

Исход	Ривароксабан	Варфарин
Артериальные тромбозы	7 (12%)	0
•ОНМК по ишемическому типу	4 (7%)	0
•инфаркт миокарда	3 (5%)	0
Большие кровотечения	4 (7%)	2 (3%)
Смерть	0	0

Blood. 2018 Sep 27;132(13):1365-1371. DOI: 10.1182/blood-2018-04-848333

www.clinicaltrials.gov (NCT02157272)



Increased risk of thrombosis in antiphospholipid syndrome patients treated with direct oral anticoagulants. Results from an international patient-level data meta-analysis



Virginie Dufrost<sup>a</sup>, Jessie Risse<sup>a</sup>, Tatiana Reshetnyak<sup>b</sup>, Maria Satybaldyeva<sup>b</sup>, Yao Du<sup>c</sup>, Xin-Xin Yan<sup>c</sup>, Stella Salta<sup>d,e</sup>, Grigorios Gerotziapas<sup>d,e</sup>, Zhi-Cheng Jing<sup>e</sup>, Ismaël Elalamy<sup>d,e</sup>, Denis Wahl<sup>f</sup>, Stéphane Zuily<sup>a,\*</sup>

- Мета-анализ 47 исследований, размещенных в MEDLINE, EMBASE и Кокрановской базе данных с 2000 по март 2018 г.
- Мета-анализ был проведен в соответствии с рекомендациями PRISMA (*Moher D, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. Syst Rev 2015;4:1. <https://doi.org/10.1186/2046-4053-4-1>*)
- протокол исследования был зарегистрирован на PROSPERO (CRD42018084898)

### Задачи мета-анализа:

- оценить по данным литературы частоту рецидивов тромбоза у пациентов с АФС, получавших НОАК
- выявить параметры/признаки, ассоциирующиеся с высоким риском развития повторных тромбозов

В мета-анализ включено 447 пациентов с антифосфолипидным синдромом (АФС), получавших новые оральные антикоагулянты (НОАК)

НОАК	Количество пациентов
Ривароксабан	290 (65%)
Дабигатрана этаксилат	144 (32%)
Апиксабан	13 (3%)
Эндоксабан	сообщений в литературе нет

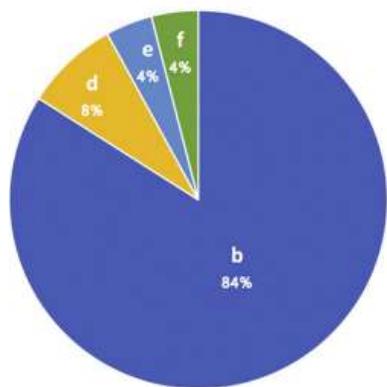


# Характеристика пациентов, получавших НОАК

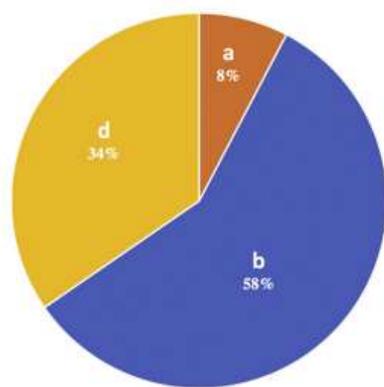
	Total population (n = 447)	APS without recurrent thrombosis (n = 374)	APS with recurrent thrombosis (n = 73)	p value
Mean age, year $\pm$ SD	43.6 $\pm$ 10.9	43.9 $\pm$ 10.1	42 $\pm$ 14.3	0.006
Gender, n/N (%)				
Women	204/299 (68)	165/229 (72)	39/70 (56)	0.013
Male	95/299 (32)	64/229 (28)	31/70 (44)	
Number of clinical criteria for APS classification, number $\pm$ SD	1.3 $\pm$ 0.5	1.2 $\pm$ 0.5	1.5 $\pm$ 0.6	< 0.0001
History of clinical manifestations, n/N (%)				
Venous thrombosis	405/445 (91)	336/372 (90)	69/73 (95)	0.369
Arterial thrombosis	82/350 (23)	61/284 (21)	21/66 (32)	0.078
Small vessels thrombosis	11/174 (6)	6/131 (5)	5/43 (12)	0.142
Obstetrical morbidity	46/223 (21)	36/160 (23)	10/63 (16)	0.358
aPL profile				
LA	212/307 (69)	168/248 (68)	44/59 (75)	0.35
aCL	205/305 (67)	152/245 (62)	53/60 (88)	< 0.0001
a $\beta_2$ -GPI	154/302 (51)	109/244 (45)	45/58 (78)	< 0.0001
Double positivity	93/325 (29)	76/267 (28)	17/58 (29)	0.874
Triple positivity <sup>a</sup>	94/326 (29)	61/267 (23)	33/59 (56)	< 0.0001
Underlying autoimmune disease, n/N (%)				
Primary APS	145/248 (58)	107/190 (56)	38/58 (66)	0.227
Secondary APS	103/248 (42)	83/190 (44)	20/58 (34)	0.227
SLE	92/247 (37)	72/189 (38)	20/58 (34)	0.645
Previous treatments, n/N (%)				
VKA	213/260 (82)	175/201 (87)	38/59 (64)	< 0.0002
LMWH	7/260 (3)	3/201 (1)	4/59 (7)	0.049
Fondaparinux	2/260 (1)	1/201 (1)	1/59 (2)	0.403
None	36/260 (14)	20/201 (10)	16/59 (27)	0.002
Reason for switching, n/N (%)				
Simplification	6/242 (3)	2/192 (1)	4/50 (8)	0.018
Physician's choice	87/238 (37)	75/192 (39)	12/46 (26)	0.125
INR lability or poor adherence to INR monitoring	94/242 (39)	81/192 (42)	13/50 (26)	0.05
Bleeding during VKA	8/242 (3)	7/192 (4)	1/50 (2)	0.99
Recurrence during VKA	29/242 (12)	18/192 (9)	11/50 (22)	0.025
Patient's choice	13/238 (5)	9/192 (5)	4/46 (9)	0.284
DOAC, n/N (%)				
AntiXa	303/447 (68)	252/374 (67)	51/73 (70)	0.784
Rivaroxaban	290/447 (65)	240/374 (64)	50/73 (68)	0.506
Apixaban	13/447 (3)	12/374 (3)	1/73 (1)	0.703
Dabigatran	144/447 (32)	122/374 (33)	22/73 (30)	0.784
Duration of followed, month $\pm$ SD	16.2 $\pm$ 11.5	17 $\pm$ 11.2	12.5 $\pm$ 12.1	< 0.0001



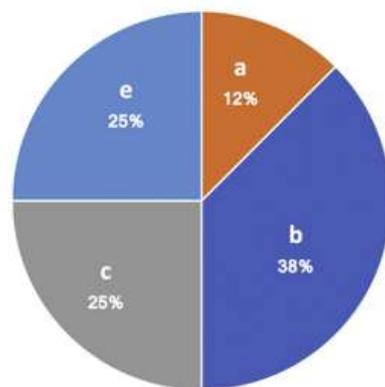
- 73 (16%) пациента имели один или несколько рецидивов тромботических событий на фоне терапии НОАК: 28 венозных тромбозов (VTI), 31 артериальных тромбозов и 13 тромбозов малых сосудов; у 8 пациентов – локализация не установлена
- время до развития тромботического события в среднем составляло 12,5 мес.
- частота рецидивирующего тромбоза была в 4 раза выше среди пациентов, положительных по всему спектру аФЛ (ВА, антитела к кардиолипину, антитела к  $\beta$ 2-ГП-I) (56% vs 23%) (OR = 4,3 [95% ДИ, 2,3-7,7],  $p < 0,0001$ )**
- у пациентов с АФС и артериальными тромбозами в дебюте заболевания, получавших ингибиторы Ха фактора, отмечался более высокий риск рецидива тромбозов (32% vs 14%, OR = 2,8 [95% ДИ, 1,4-5,7],  $p = 0,006$ )
- риск тромбозов в группе пациентов, получающих НОАК, выше был у тех, у кого на фоне предшествующего приема варфарина отмечался рецидив тромбоза



Рецидивирующие венозные тромбозы



Рецидивирующие артериальные тромбозы



Рецидивирующие тромбозы мелких сосудов

**Предшествующие тромботические события:**  
*a* - артериальные; *b* - венозные *c* – мелкие сосуды;  
*d* – венозные и артериальные; *e* - венозные, артериальные и мелких сосудов; *f* - венозные и мелкие сосуды



## Diagnosis and Management of the Antiphospholipid Syndrome

David Garcia, M.D., and Doruk Erkan, M.D.

### Лекарственное средство

### Показание к использованию

Низкие дозы аспирина  
(менее 100 мг/сутки)

Первичная профилактика тромбозов; вторичная профилактика артериального тромбоза; профилактика осложнений в период беременности у пациенток с акушерским или тромботическим АФС; «добавочная» терапия при рецидивирующем тромбозе, несмотря на прием терапевтической доз антикоагулянтов

**Варфарин**

**Вторичная профилактика тромбоза (МНО 2-3); при развитии рецидивов тромбозов, несмотря на прием терапевтических доз антикоагулянтов, целевое значение МНО 3-4**

Низкомолекулярный  
гепарин

Предотвращение тромбоза в периоды высокого риска (периоперационный или послеродовой период); профилактика тромбоза и осложнений у беременных с акушерским АФС (например, эноксапарин 40 мг/д) и тромботическим АФС (например, эноксапарин 1,5 мг/кг массы тела ежедневно или 1 мг/кг 2 р/д); альтернативное лечение рецидивирующего тромбоза, несмотря на терапевтическую дозу варфарина

Нефракционированный  
гепарин

Компонент комбинированного лечения первой линии при катастрофическом АФС; профилактика тромбоза и осложнений у беременных с акушерским АФС (5000 ед. п/к 2 р/д) и тромботическим АФС (например, 250 ед./кг п/к 2 р/д)

# Рекомендации по ведению больных АФС с тромбозами

## *(Российский клинические рекомендации АРР, 2017 г.)*

- Больным с первичным венозным тромбозом рекомендуется назначение варфарина в дозе, необходимой для достижения целевого значения МНО в пределах 2,0-3,0 *(уровень доказательности В)*
  - Больным с артериальными тромбозами рекомендуется назначение варфарина в дозе, необходимой для достижения целевого значения МНО более 3,0 или комбинированная терапия варфарином и низкими дозами ацетилсалициловой кислоты (МНО 2,0-3,0)
- 
- Беременным, в сыворотке которых обнаруживается стойкое увеличение концентрации аФЛ, имеющим высокий риск тромбоза (периоперационный период, длительная иммобилизация), рекомендуется лечение гепарином
  - Беременным с АФС рекомендуется лечение гепарином (нефракционированным или низкомолекулярным) с низкими дозами или без низких доз ацетилсалициловой кислоты *(уровень доказательности С)*
  - Вторичная профилактика тромбоза у женщин с АФС в послеродовом периоде пожизненная и основана на назначении варфарина в дозе, необходимой для достижения целевого значения МНО от 2,0 до 3,0 – при венозных тромбозах и более 3,0 – при артериальных *(уровень доказательности В)*



# Заключение

- ❑ Антагонисты витамина К (варфарин) на сегодняшний день остаются препаратом выбора для профилактики тромботических осложнений у пациентов с АФС
- ❑ Имеющиеся данные о эффективности и безопасности применения новых оральных антикоагулянтов у больных АФС противоречивы и представлены отдельными малочисленными клиническими исследованиями и описанием «случай-контроль»
- ❑ Высокий риск тромботических осложнений у пациентов с АФС требует дальнейшего изучения эффективности и безопасности применения новых оральных антикоагулянтов в многоцентровых рандомизированных проспективных клинических исследованиях, а также поиск новых препаратов для снижения риска тромботических осложнений



**СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!**

