

ИНГИБИТОРЫ ХА-ФАКТОРА В ТЕРАПИИ АНТИФОСФОЛИПИДНОГО СИНДРОМА

Н.В.Середавкина, Т.М.Решетняк, М.А.Сатыбалдыева,
Л.Н.Кашникова, Е.Л.Насонов

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А.Насоновой»
(ФГБНУ НИИР им. В.А.Насоновой), г.Москва, Российская Федерация

Фондапаринукс – селективный блокатор Ха-фактора – крайне редко вызывает гепарин-индуцированную тромбоцитопению. У больных системной красной волчанкой и антифосфолипидным синдромом (АФС) назначение фондапаринукса имеет ряд преимуществ, что позволяет отнести его не только к антикоагулянтам, но и к патогенетическим методам лечения АФС.

Ключевые слова: ингибиторы Ха-фактора, фондапаринукс, системная красная волчанка, антифосфолипидный синдром.

Введение. Фондапаринукс – селективный блокатор Ха-фактора – ультранизкомолекулярное синтетическое производное гепарина – обладает длительным периодом полувыведения (вводится 1 раз в сутки) и 100%-й биодоступностью. Благодаря своей молекулярной массе и низкой афинности к тромбоцитарному фактору 4, фондапаринукс крайне редко вызывает гепарин-индуцированную тромбоцитопению. Он активно применяется в хирургии с целью профилактики и лечения тромбозов после ортопедических операций, при операциях на сердце, при остром коронарном синдроме на фоне фибрилляции предсердий. Однако до настоящего времени фондапаринукс является препаратом второй линии при неэффективности или непереносимости низкомолекулярных гепаринов (НМГ). В литературе существуют единичные описания случаев применения фондапаринукса у больных с ревматоидным артритом (РА), системной красной волчанкой (СКВ), антифосфолипидным синдромом (АФС), в том числе, у беременных. Рандомизированные плацебо-контролируемые исследования сравнительной эффективности и переносимости фондапаринукса и других НМГ не проводились.

В 2013 году был опубликован возможный терапевтический алгоритм лечения рефрактерного акушерского АФС, который включает фондапаринукс. Это теоретическая схема, фондапаринукс не применяется при беременности ввиду недостаточности данных о его безопасности. У больных СКВ и АФС назначение фондапаринукса имеет ряд преимуществ: снижение продукции антифосфолипидных атител (BAFF/Blys), инактивация С3-, С4-компонентов комплемента, блокирование расщепле-

ния комплекса фХа-С3, повышение процесса ангиогенеза, снижение экспрессии тканевого фактора. Кроме того отсутствие влияния на тромбоциты – важный фактор при уже имеющейся тромбоцитопении в рамках СКВ и АФС. Это позволяет отнести фондапаринукс не только к антикоагулянтам, но и к патогенетическим методам лечения АФС.

Цель: оценить эффективность и безопасность селективного ингибитора Ха фактора (фондапаринукса) в терапии и профилактике тромбозов при ревматических заболеваниях.

Методы и результаты. В исследование были включены 54 пациента (45 женщин и 9 мужчин), в возрасте 42,5 [31; 52] лет, находившиеся на стационарном лечении в ФГБНУ НИИ ревматологии им.В.А.Насоновой с января 2014 по ноябрь 2015гг. У 8 из 54 больных была СКВ, у 25 – СКВ с АФС, у 7 – РА, у 4 – системная склеродермия (ССД), у 1 – остеоартроз (ОА), у 4 – «первичный» АФС (ПАФС), у 2 – системный некротизирующий васкулит (СВ) и у 1 болезнь Бехчета (ББ). Всем пациентам проводилось общепринятое стационарное обследование, согласно стандартам.

Исследование носило описательное характер. Критерий включения в исследование – лечение или профилактика венозных тромбоэмболических осложнений.

Были зарегистрированы следующие показания для антикоагулянтов:

- Тромбоз глубоких вен голени у 26 больных, из которых у 13 СКВ+АФС, у 4 РА, у 4 ССД, у 1 ОА, у 3 ПАФС и у 1 пациента – ББ;
- Трофические язвы у 13 пациентов, из которых у 6 СКВ+АФС, у 2 РА, у 2 ССД, у 2 ПАФС и у 1 больного – СВ;

- Тромботическая микроангиоэнцефалопатия у 6 больных, из которых у 5 СКВ+АФС у 1 ПАФС;

- Хроническая постэмболическая легочная гипертензия у 7 пациентов, из которых у 5 СКВ+АФС и у 2 РА;

- Гиперкоагуляция при гломерулонефрите у 12 больных, из которых у 6 СКВ+АФС, у 4 СКВ, у 1 ПАФС и у 1 пациента СВ;

- Гиперкоагуляция при беременности у 4 пациенток, из которых у 1 СКВ+АФС, 1 РА и у 1 больной СКВ;

- Профилактика тромбозов на фоне тромбоцитопении у 5 больных СКВ с АФС.

Контроль эффективности и безопасности лечения проводился по исследованию анти-Ха-активности препаратов (аХа). Нормальные значения аХа составляют 0,1-1,5МЕ/мл. При высокой аХа антикоагулянта возрастает риск кровотечения. При низкой аХа – недостаточная эффективность лечения и риск тромбоза.

Всем больным АФС и беременным при поступлении исследовалась коагулограмма, всем остальным пациентам – только при выявлении симптомов венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО). У 16/54 (31%) больных имелось удлинение АЧТВ, у 2 – вследствие позитивного волчаночного антикоагулянта (ВА), остальные до поступления получали пероральные антикоагулянты.

В соответствии с показаниями были назначены следующие антикоагулянты (в стандартной терапевтической дозе): фондапаринукс – 24 больным, нордрапарин – 25 больным, эноксапарин – 1 пациенту, ривароксабан – 4 пациентам.

Через неделю приема препарата проводился контроль коагулограммы и исследование аХа. Повторный контроль аХа на фоне терапии 1 раз в неделю осуществлялся беременным, пациентам с низким или высоким уровнем аХа, признаками кровотечения, при текущем гломерулонефрите с нарушением азотовыделительной и фильтрационной функций, при высокой активности СКВ, АФС.

На фоне антикоагулянтной терапии нормальный уровень аХа регистрировался у 40/54 (72%) больных, низкий уровень – у 6/54 (11%) и высокий уровень – у 8/54 (17%) пациентов. У пациен-

тов с терапевтическим интервалом аХа на фоне терапии отмечалась положительная динамика со стороны тромбозов, реканализация.

Во время терапии постоянно оценивались клинические и лабораторные признаки кровотечения. Только у 1 больного фондапаринукс был отменен из-за множественных подкожных петехиальных геморрагий и возобновлен в половинной дозе через 24 часа. Контроль аХа у этого больного через 2 недели приема препарата показал снижение значения с 1,73 до 1,3МЕ/мл.

Троим пациентам с СКВ+АФС из-за развития периферических некрозов было продолжено введение высоких доз фондапаринукса при аХа ~2,0МЕ/мл. Контроль коагулограммы осуществлялся 1 раз в неделю. Признаков кровотечения не было. В 2 случаях отмечалось полное восстановление трофики тканей. У 1 пациента была выполнена некрэктомия. На амбулаторном этапе пациенты продолжили лечение дабигатраном этексилатом в дозе 220–300мг/сут.

Выводы:

1. Фондапаринукс высокоэффективный и безопасный препарат для лечения и профилактики тромбозов при ревматических заболеваниях.

2. Фондапаринукс должен занять свое место в терапии СКВ и АФС, т.к. эти заболевания могут сопровождаться тромбоцитопенией.

3. Учитывая присутствие волчаночного антикоагулянта, необходим контроль эффективности и безопасности низкомолекулярных/ультранизкомолекулярных гепаринов без использования АЧТВ, в частности, исследование анти-Ха-активности.

4. Контроль аХа следует проводить все пациентам, получающим ингибиторы Ха однократно на 7 сутки терапии, и в динамике при отклонении от терапевтического интервала, при беременности, обострении ревматического заболевания, развитии гломерулонефрита, некрозов и/или при появлении признаков кровотечения.

5. При наличии периферических некрозов, гангрены, трофических язв возможно расширение терапевтического интервала аХа до 2МЕ/мл под динамическим контролем клинико-лабораторных показателей.