

Длительная антикоагулянтная терапия в аспекте вторичной профилактики рецидива тромбоза легочной артерии

Шмидт Е. А.¹, Пенская Т. Ю.¹, Груздева О. В.¹, Бернс С. А.², Каретникова В. Н.¹, Барбараш О. Л.¹

¹ФГБНУ "Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний". Кемерово; ²ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России. Москва, Россия

Цель. Определить различия в лабораторных показателях системы гемостаза с помощью рутинных и интегральных методов контроля у пациентов в зависимости от наличия или отсутствия приема антикоагулянтной терапии >12 мес. после тромбоза легочной артерии (ТЭЛА) с высоким риском рецидива.

Материал и методы. В исследование включены 72 пациента, которые, согласно показаниям, получали пролонгированную терапию антикоагулянтами более 12 мес. т.к. имели высокий риск рецидива тромбоза легочной артерии. В периоде наблюдения (15-20 мес. от первого эпизода ТЭЛА) проведено исследование коагуляционных свойств плазмы крови с помощью общепринятой коагулограммы и определением количества D-димера, а также теста генерации тромбина и метода динамической тромбофотометрии (тромбодинамики). Пациенты, приверженные к пролонгированному приему антикоагулянтов, составили 1 группу исследования. На период сбора материалов 8 пациентов самостоятельно прекратили прием антикоагулянтов, несмотря на высокий риск рецидива ТЭЛА (2 группа исследования).

Результаты. По показателям коагулограммы и уровню D-димера значимых различий между изучаемыми группами пациентов не было. В группе больных, продолжающих прием антикоагулянтов, отмечено увеличение значений параметров задержки роста фибринового сгустка в сравнении с пациентами 2 группы по результатам тромбофотометрии ($p=0,046$) и теста генерации тромбина в обедненной тромбоцитами плазме в сравнении с референсными значениями ($p=0,001$).

Заключение. Антикоагулянтная терапия в продленном режиме эффективно профилактирует развитие рецидива венозной тром-

боземболии. У пациентов после первично перенесенной ТЭЛА, отказавшихся от приема антикоагулянтов, укорачиваются значения параметра задержки роста фибринового сгустка, что указывает на повышенный риск рецидива венозной тромбоземболии. Наиболее стабильные показатели плазменного гемостаза наблюдаются у пациентов, принимающих прямые оральные антикоагулянты.

Ключевые слова: тромбоз легочной артерии, пролонгированная антикоагулянтная профилактика повторной венозной тромбоземболии, прямые оральные антикоагулянты, варфарин, тест генерации тромбина, тромбофотометрия.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 27/11-2023

Рецензия получена 22/01-2024

Принята к публикации 13/03-2024



Для цитирования: Шмидт Е. А., Пенская Т. Ю., Груздева О. В., Бернс С. А., Каретникова В. Н., Барбараш О. Л. Длительная антикоагулянтная терапия в аспекте вторичной профилактики рецидива тромбоза легочной артерии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(5):3869. doi: 10.15829/1728-8800-2024-3869. EDN NONVEU

Long-term anticoagulant therapy in the aspect of secondary prevention of recurrent pulmonary embolism

Shmidt E. A.¹, Penskaya T. Yu.¹, Gruzdeva O. V.¹, Berns S. A.², Karetnikova V. N.¹, Barbarash O. L.¹

¹Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. Kemerovo; ²National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow, Russia

Aim. To determine differences in laboratory coagulation parameters using routine and integral monitoring methods in patients depending on anticoagulant therapy >12 months after pulmonary embolism (PE) with a high recurrence risk.

Material and methods. The study included 72 patients who, according to indications, received long-term anticoagulant therapy >12 months due to a high risk of recurrent thromboembolism. During the follow-up period (15-20 months from the first pulmonary embolism episode),

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: e.a.shmidt@mail.ru

[Шмидт Е. А. — д.м.н., в.н.с. лаборатории патологии кровообращения отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0003-3215-2140, Пенская Т. Ю. — м.н.с. лаборатории исследований гемостаза, ORCID: 0000-0001-6548-0226, Груздева О. В. — д.м.н., зав. лабораторией исследований гемостаза, ORCID: 0000-0002-7780-829X, Бернс С. А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии и общей врачебной практики, руководитель отдела изучения патогенетических аспектов старения, ORCID: 0000-0003-1005-1895, Каретникова В. Н. — д.м.н., профессор, зав. лабораторией патологии кровообращения, ORCID: 0000-0002-9801-9839, Барбараш О. Л. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4642-3610].

the plasma coagulation parameters were studied using a conventional panel and D-dimer assessment, as well as a thrombin generation test and thrombodynamics. Patients adherent to prolonged anticoagulation were included in group 1. During the collection period, 8 patients independently stopped taking anticoagulants, despite the high risk of recurrent pulmonary embolism (group 2).

Results. There were no significant differences in coagulation parameters and D-dimer levels between the studied groups of patients. In the group of patients continuing to take anticoagulants, there was an increase in clot growth delay parameters in comparison with patients of group 2 according to the thrombodynamics results ($p=0,046$) and the thrombin generation test in platelet-poor plasma in comparison with reference values ($p=0,001$).

Conclusion. Long-term anticoagulant therapy effectively prevents recurrent venous thromboembolism. In patients after primary pulmonary embolism who refuse anticoagulation, the clot growth delay values are shortened, which indicates an increased risk of recurrent venous thromboembolism. The most stable plasma coagulation parameters are observed in patients taking direct oral anticoagulants.

Keywords: pulmonary embolism, long-term anticoagulant prevention of recurrent venous thromboembolism, direct oral anticoagulants, warfarin, thrombin generation test, thrombodynamics.

Relationships and Activities: none.

Shmidt E. A.* ORCID: 0000-0003-3215-2140, Penskaya T. Yu. ORCID: 0000-0001-6548-0226, Gruzdeva O. V. ORCID: 0000-0002-7780-829X, Berns S. A. ORCID: 0000-0003-1005-1895, Karetnikova V. N. ORCID: 0000-0002-9801-9839, Barbarash O. L. ORCID: 0000-0002-4642-3610.

*Corresponding author:
e.a.shmidt@mail.ru

Received: 27/11-2023

Revision Received: 22/01-2024

Accepted: 13/03-2024

For citation: Shmidt E. A., Penskaya T. Yu., Gruzdeva O. V., Berns S. A., Karetnikova V. N., Barbarash O. L. Long-term anticoagulant therapy in the aspect of secondary prevention of recurrent pulmonary embolism. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(5):3869. doi: 10.15829/1728-8800-2024-3869. EDN NONVEU

АК — антикоагулянты, АКТ — антикоагулянтная терапия, ВТЭ — венозная тромбоэмболия, ПОАК — прямые оральные антикоагулянты, ТГВ — тромбоз глубоких вен, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Рецидив венозной тромбоэмболии развивается у 10% пациентов с высоким риском в течение первого года после первичного эпизода и достигает 30% к этапу 5-летнего наблюдения.
- Наиболее эффективным методом профилактики рецидива венозной тромбоэмболии является пролонгированная антикоагулянтная терапия.

Что добавляют результаты исследования?

- Снизить риск кровотечения на фоне пролонгированной антикоагулянтной терапии возможно путем контроля состояния гемостаза с помощью интегральных методов, таких как тест генерации тромбина и динамическая тромбофотометрия (пространственная тромбодинамика).
- На фоне приема прямых оральных антикоагулянтов наблюдалась эффективная задержка роста фибринового сгустка, при этом показатель эндогенного тромбинового потенциала не достигал критично низкого уровня, по сравнению с приемом варфарина.

Key messages

What is already known about the subject?

- Recurrent venous thromboembolism occurs in 10% of high-risk patients within the first year after the initial episode and reaches 30% by 5-year follow-up.
- The most effective prevention method of recurrent venous thromboembolism is long-term anticoagulant therapy.

What might this study add?

- Reduction of the bleeding risk during long-term anticoagulant therapy is possible by coagulation monitoring using integral methods, such as the thrombin generation test and thrombodynamics.
- Direct oral anticoagulation therapy led to an effective clot growth delay, while the endogenous thrombin potential did not reach a critically low level compared with warfarin therapy.

Введение

Пациенты с перенесенной тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА) подвержены риску рецидива. Частота рецидива в течение первого года наблюдения составляет 11%, при этом фатально заканчивается почти половина всех случаев [1], а у 20-30% больных с венозной тромбоэмболией (ВТЭ) в анамнезе рецидив возникает в течение 5-и лет [1]. Риск рецидива при неспровоцированном эпизоде

ТЭЛА больше в 2-3 раза по сравнению с эпизодом ВТЭ, который мог быть спровоцирован транзиторными факторами риска, такими как заместительная гормональная терапия и прием пероральных контрацептивов, хирургические вмешательства, иммобилизация, течение беременности и первые 6 мес. после родов, злокачественные новообразования [2].

Пациентам с модифицируемыми факторами возникновения ТЭЛА (травматическая или опера-

Таблица 1

Клиническая характеристика общей группы пациентов с ТЭЛА

Клинический критерий	Пациенты с ТЭЛА, n=72
Средний возраст, годы	58 (42; 73)
Мужчины/женщины, n (%)	33/40 (45,2/54,7)
Артериальная гипертензия, n (%)	62 (86,1)
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	13 (18,0)
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	28 (38,8)
Онкопатология в анамнезе, n (%)	6 (8,3)
Иммобилизация в течение 12 мес. до эпизода, n (%)	6 (8,3)
Хирургическое вмешательство, n (%)	4 (5,5)
Травма в течение 3 мес. до эпизода, n (%)	5 (6,9)
Неспровоцированная ТЭЛА, n (%)	9 (12,5)
ТЭЛА/ТГВ в анамнезе (до момента включения в данное исследование), n (%)	44 (62,5)
Тромболитическая терапия госпитально, n (%)	18 (25,0)
Апиксабан, n (%)	13 (18,0)
Ривароксабан, n (%)	33 (45,8)
Дабигатран, n (%)	9 (12,5)
Варфарин, n (%)	9 (12,5)
Отказ от приема АК, n (%)	8 (11,1)

Примечания: АК — антикоагулянты, ТГВ — тромбоз глубоких вен, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии.

ционная иммобилизация) установлены сроки получения антикоагулянтной терапии (АКТ) на период до 3 мес. Пациенты, имеющие в анамнезе первичный неспровоцированный эпизод ВТЭ, относятся к группе высокого риска рецидива и должны принимать АКТ неопределенно долгий срок, поводом для отмены терапии может стать только увеличение риска геморрагического осложнения [3].

Высокие показатели заболеваемости и смертности обуславливают важность задачи прогнозирования и профилактики рецидива ТЭЛА. Продолжение антикоагуляции после первичного эпизода ТЭЛА снижает риск частоты рецидива ВТЭ, гемодинамического шока и летальных исходов, но, в то же время, решение о продленной АКТ должно быть тщательно продумано в сравнении с увеличением риска серьезных побочных эффектов в виде развития кровотечений, связанных с приемом антикоагулянтов (АК) [4-6]. Неопределенность в отношении соотношения польза/риск при продлении сроков АКТ диктует необходимость проведения дальнейших исследований у пациентов с ТЭЛА [7]. Самой весомой причиной развития рецидива ТЭЛА является отмена антикоагулянтных препаратов ранее 6 мес. у лиц с высоким риском рецидива заболевания. Продленная АКТ показана ряду пациентов при наличии высокого риска рецидива ТЭЛА, однако не следует забывать о риске кровотечений при стойком ингибировании факторов свертывания крови. Изучение безопасности продленной АКТ становится приоритетной задачей в современных условиях вторичной профилактики рецидивирующего течения ТЭЛА. Внедрение в практику интегральных методов оценки плазменного и тромбоцитарного гемостаза позволя-

ет осуществлять адекватный контроль приема антикоагулянтных препаратов [8].

Цель — определить различия в лабораторных показателях системы гемостаза с помощью рутинных и интегральных методов контроля у пациентов в зависимости от наличия или отсутствия приема АКТ >12 мес. после ТЭЛА с высоким риском рецидива.

Материал и методы

В исследование включены 72 пациента, которые, согласно показаниям, получали пролонгированную терапию антикоагулянтами (АК) >12 мес., т.к. имели высокий риск рецидива тромбоэмболических осложнений. Исследование одобрено локальным этическим комитетом. Перед включением в исследование все пациенты подписали информированное согласие на участие. Все пациенты обследованы в период от 15 до 20 мес. после включения в данное исследование и начала приема АКТ после выписки из стационара, где проходили лечение по поводу ТЭЛА. На момент проведения исследования 8 пациентов прекратили прием АК, несмотря на высокий риск рецидива ТЭЛА. Эти больные составили 2 группу исследования. Пациенты, продолжающие принимать АКТ, составили 1 группу (n=64).

Клиническая характеристика всей выборки пациентов с ТЭЛА представлена в таблице 1.

Следует отметить, что 62,5% пациентов, включенных в исследование, в прошлом имели эпизод ТЭЛА и/или тромбоз глубоких вен (ТГВ), а 12,5% пациентов не имели явных причин к развитию ТЭЛА и были отнесены к категории лиц с неспровоцированной ТЭЛА (таблица 1). Все пациенты изучаемой выборки имели средний или высокий риск рецидива ВТЭ, поэтому для них избрана тактика ведения с использованием АКТ не <12 мес. Данный параметр являлся основным критерием включения в исследование.

Для изучения параметров гемостаза на фоне приема АКТ были использованы лабораторные подходы с определением показателей тромбоцитарного и коагуляционного звеньев гемостаза. Материалом исследования являлась венозная кровь, взятая из кубитальной вены с помощью изолированной вакуэт-системы в утренние часы до приема пищи и лекарственных препаратов. Последний прием ривароксабана был 24 ч назад, аписабана и дабигатрана — 12 ч назад и варфарина >15 ч назад. Проведено исследование коагуляционных свойств плазмы крови с помощью рутинной коагулограммы с определением общепринятых показателей и уровня D-димера на универсальном автоматическом анализаторе CEVERON-ALPHA (Technoclonе, Vienna, Австрия).

С помощью теста генерации тромбина оценивали количественные и динамические характеристики образования тромбина в стандартной и обедненной тромбоцитами плазме крови. Оценивали следующие параметры: Lag time (tLag, мин) — время инициации процесса свертывания крови, характеризует начало образования тромбина, достаточного для образования первых нитей фибрина; Peak thrombin (Peak, нмоль/л) — максимальное количество тромбина, образующееся в процессе его генерации в образце плазмы; Time to peak (tPeak, мин) — время, за которое в образце образуется максимальное количество тромбина; ETP — (endogenous thrombin potential, эндогенный тромбиновый потенциал), измеряется площадью под кривой генерации тромбина (AUC, нмоль); скорость образования тромбина (V, нмоль/мин) рассчитывается как отношение Peak к разнице tPeak и tLag. Последние параметры отражают конечный и наиболее функционально значимый результат — снижение генерации тромбина и последующего фибринообразования под действием антикоагулянтов [9].

Помимо этого, для контроля состояния плазменного гемостаза использовался метод динамической тромбофотометрии (воссоздание пространственного процесса образования сгустка от стенки сосуда вглубь плазмы). С этой целью применялась диагностическая лабораторная система "Регистратор тромбодинамики Т-2" компании ГемаКор (Россия). Для анализа доступны следующие параметры пространственно-временной динамики роста фибринового сгустка: задержка роста сгустка (Tlag), скорость роста сгустка (V), начальная скорость (Vi) и стационарная скорость роста сгустка (Vst), а также размер сгустка через 30 мин (CS). Определяют также плотность сгустка (D) и время появления спонтанных сгустков (Tsp) [10].

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью пакета программ MedCalcVersion 16.2.1 (MedCalc Software Ltd, Бельгия). Нормальность распределения определяли по критерию Колмогорова-Смирнова. Использовались непараметрические методы статистического анализа. Качественные показатели представлены в виде частот и процентов, количественные показатели — в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q25; Q75). Сравнение в пяти группах проводилось методом ANOVA по критерию Краскела-Уолиса, попарное сравнение в двух группах проводилось с помощью критерия Манна-Уитни для количественных данных. Для всех видов анализа статистически значимыми считали различия между группами при значениях $p < 0,05$.

Результаты

Из 72 пациентов, включенных в исследование и находящихся под наблюдением, 8 человек самостоятельно прекратили прием АКТ через 12 мес. после ТЭЛА. Все пациенты на момент исследования не имели неблагоприятных сердечно-сосудистых событий или рецидива ВТЭ. В таблице 2 приведены результаты сравнения параметров коагулограммы, результатов пространственной тромбодинамики и теста генерации тромбина в группах пациентов, принимающих АКТ и прекративших прием после года наблюдения (таблица 2).

По показателям коагулограммы и уровню D-димера статистически значимых различий между изучаемыми группами пациентов выявлено не было.

В группе больных, продолжающих прием АКТ, отмечено увеличение параметров задержки роста фибринового сгустка по результатам тромбодинамики (1,2 [1,0; 1,3] vs 0,90 [0,9; 0,9] мин; $p = 0,046$) в сравнении с показателем у прекративших прием. Различий между изучаемыми группами по показателю tLag по результатам теста генерации тромбина в обедненной тромбоцитами плазме выявлено не было, однако показатель был значимо выше по сравнению с референсными значениями (6,2 [4,2; 8,5] vs 2,8 [2,0; 3,4] мин; $p = 0,001$).

При анализе результатов, полученных в группах пациентов, принимающих различные виды АК, установлено, что прием варфарина значимо задерживает рост фибринового сгустка, о чем свидетельствуют увеличение времени задержки роста и снижение скорости образования фибринового сгустка, согласно результатам пространственной тромбодинамики (рисунок 1).

Тест генерации тромбина продемонстрировал также наиболее значимое увеличение времени задержки роста и уменьшение скорости образования фибринового сгустка на фоне приема варфарина (рисунок 2). Следует отметить, что показатель ETP на фоне приема варфарина достигал критично низкого уровня, что могло повлечь значимое кровотечение. На фоне приема 3-х видов прямых оральных АК (ПОАК) наблюдались стабильные показатели процесса коагуляции в сочетании с эффективным снижением количества тромбина в сыворотке крови.

Обсуждение

Известно, что пациенты, продолжавшие принимать АК >12 мес. после перенесенного эпизода ТЭЛА, имеют значимое снижение риска рецидива. Полученные нами данные свидетельствуют о важности персонализированной оценки каждого конкретного случая ТЭЛА с более тщательным определением длительности антикоагуляции. Общеизвестные данные указывают на то, что частота рецидивов ТЭЛА является наиболее высокой в течение 1-го года наблюдения и снижается в последующие годы,

Таблица 2

Сравнительный анализ параметров коагулограммы, пространственной тромбодинамики и ТГТ в группах пациентов с ТЭЛА с пролонгированной АКТ и без нее

Параметр	Пациенты без АКТ, n=8	Пациенты с АКТ, n=64	p
АЧТВ, с	28,0 (27,5; 35,5)	31,2 (28,9; 34,5)	0,333
ПТИ, %	92,150 (80,5; 102,0)	90,6 (81,3; 100,0)	0,821
МНО	1,06 (0,98; 1,15)	1,06 (1,0; 1,13)	0,832
Фибриноген, г/л	3,1 (2,5; 3,8)	3,3 (2,7; 4,0)	0,666
Тромбиновое время, с	15,1 (14,5; 17,6)	15,5 (14,5; 18,9)	0,894
Антитромбин III, %	87,4 (80,3; 96,8)	93,0 (83,5; 104,4)	0,534
Протеин С, %	127,5 (102,0; 141,0)	106,0 (97,0; 131,0)	0,404
РФМК, мг %	4,2 (3,5; 5,0)	4,0 (3,5; 7,0)	0,777
D-димер, нг/л	117,0 (89,9; 198,0)	85,5 (65,0; 100,5)	0,133
ТГТ			
tLag без Тц, мин	5,15 (3,95; 11,6)	6,2 (4,2; 8,5)	0,627
tPeak без Тц, мин	14,7 (11,2; 20,9)	15,95 (10,3; 22,3)	0,802
Peak без Тц, нмоль/л	76,5 (55,7; 119,6)	80,1 (44,0; 133,5)	0,911
AUC без Тц, нмоль	1770,7 (1295,8; 2214,4)	1784,1 (1229,5; 2321,9)	0,955
VI без Тц, нмоль/мин	8,1 (5,7; 19,6)	8,8 (2,6; 22,0)	0,883
tLag Тц +, мин	3,9 (3,0; 6,7)	5,05 (3,1; 7,5)	0,601
tPeak Тц +, мин	10,15 (8,8; 12,3)	13,6 (8,6; 19,0)	0,352
Peak Тц +, нмоль/л	170,9 (137,0; 199,6)	145,1 (91,7; 213,9)	0,460
AUC Тц +, нмоль	2432,8 (2063,6; 2813,4)	2613,1 (2081,7; 2969,5)	0,820
VI Тц +, нмоль/мин	30,1 (25,0; 33,7)	17,1 (6,6; 42,2)	0,338
Тромбодинамика			
V (скорость), мкм/мин	29,1 (28,8; 29,4)	28,1 (27,2; 33,1)	0,511
Plag (задержка роста), мин	0,90 (0,9; 0,9)	1,2 (1,0; 1,3)	0,046
Vi (начальная скорость), мкм/мин	52,5 (50,4; 55,5)	54,5 (50,0; 59,3)	0,561
Vst (стационарная скорость), мкм/мин	29,1 (28,8; 29,4)	28,0 (27,2; 32,9)	0,673
CS (размер сгустка через 30 мин), мкм	1135,0 (1127,0; 1169,0)	1144,5 (1061,0; 1261,0)	0,848
D (плотность сгустка), усл. ед.	19133 (17746; 20528)	22178 (19730; 23365)	0,196
Tsp (время появления спонтанных сгустков), мин	отсутствует	отсутствует	

Примечание: АКТ — антикоагулянтная терапия, АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время, МНО — международное нормализованное отношение, ПТИ протромбиновый индекс, РФМК — растворимые фибриномономерные комплексы, ТГТ — тест генерации тромбина, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, Тц — тромбоциты, tLag — время инициации процесса свертывания крови, Peak — максимальное количество тромбина, образующееся в процессе его генерации в образце плазмы, tPeak — время, за которое в образце образуется максимальное количество тромбина, ЕТР — эндогенный тромбиновый потенциал (endogenous thrombin potential), V — скорость образования тромбина.

рецидивирующие эпизоды ТЭЛА и рецидивы ТГВ нижних конечностей сопряжены с повышенным риском смерти [11-13]. В рамках австрийского исследования рецидивирующей ВТЭ был оценен долгосрочный риск ее рецидива в однородной когорте из 839 пациентов с первым эпизодом симптоматического неспровоцированного ТГВ нижних конечностей или ТЭЛА; было выявлено, что долгосрочный риск рецидива ВТЭ достаточно высок [14]. В рандомизированных клинических исследованиях RESONATE (Twice-daily Oral Direct Thrombin Inhibitor Dabigatran Etxilate in the Long Term Prevention of Recurrent Symptomatic Venous Thrombo Embolism), RE-MEDY (Secondary Prevention of Venous Thrombo Embolism), [15] больные ТЭЛА составляли приблизительно 1/3 обследуемых, у остальных 2/3 пациентов имел место ТГВ без клинических признаков

ТЭЛА. Пациентов включали в исследования только после завершения основного курса АКТ, длительность которой составила от 3 до 12 мес. [15]. В исследовании EINSTEIN CHOICE (Reduced-dosed Rivaroxaban in the Long-term Prevention of Recurrent Symptomatic VTE (Venous Thromboembolism) с ТЭЛА сравнили продленную терапию ривароксабаном (10 или 20 мг 1 раз/сут.) и аспирином 100 мг/сут., оценивалась эффективность и безопасность проводимого лечения в течение 6-12 мес. Обе дозы ривароксабана значительно превосходили аспирин по эффективности и снижали риск рецидива ТЭЛА на 66 и 74%, соответственно. Однако в работе [16] сделан вывод, что длительность приема АК не влияет на частоту рецидивов ВТЭ, но риск летальных исходов при наличии рецидивирующего течения в >6 раз у больных после ТЭЛА. В иссле-

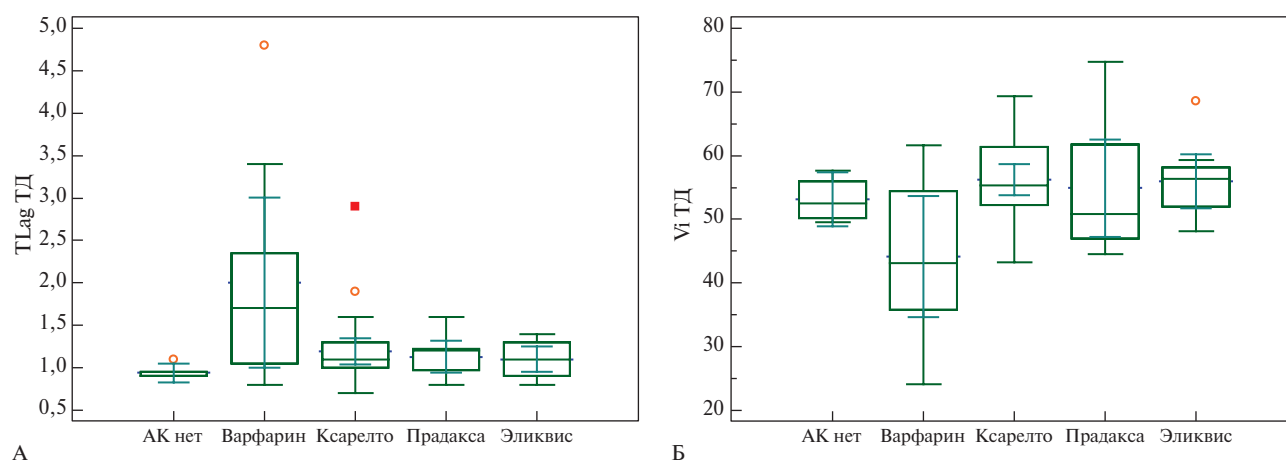


Рис. 1 Показатели тромбоэластики в группах пациентов с различными видами АК: А — показатель Tlag (задержка роста тромба), мин ($p=0,048$), Б — Vi (начальная скорость образования сгустка), мкм/мин ($p=0,039$).

Примечание: АК — антикоагулянт, ТД — тромбоэластика.

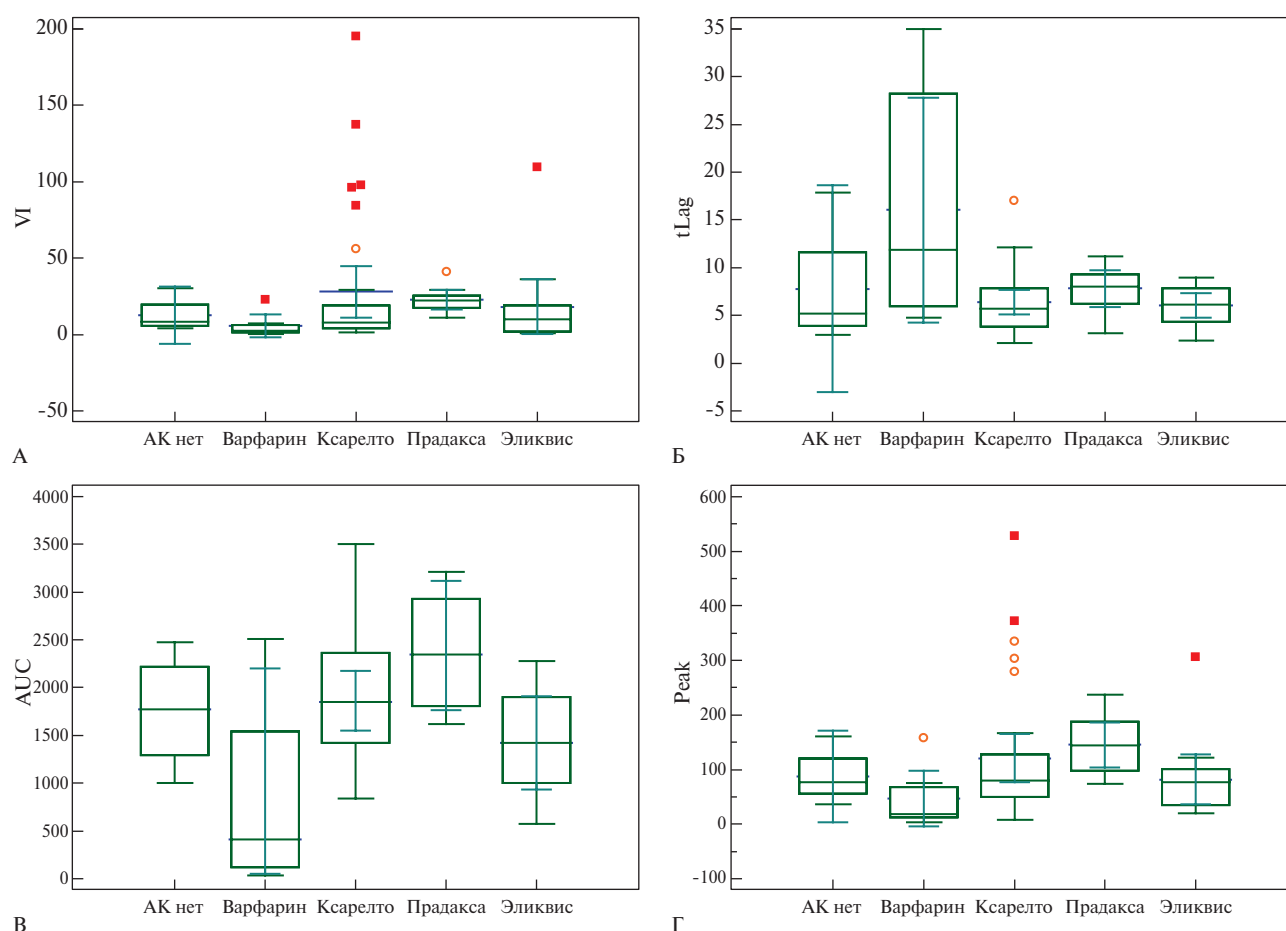


Рис. 2 Показатели ТГТ в группах пациентов с различными видами АК: А — скорость образования тромбина (V, нмоль/мин) ($p=0,022$), Б — Lag time (tLag, мин) — время инициации процесса свертывания крови ($p=0,03$); В — AUC, нмоль — ЕТР (эндогенный тромбиновый потенциал) ($p=0,002$); Г — Peak thrombin (Peak, нмоль/л) — максимальное количество тромбина, образующееся в процессе его генерации в образце плазмы ($p=0,013$).

Примечание: АК — антикоагулянт, ТГТ — тест генерации тромбина.

довании PADIS-DVT (Six months versus two years of oral anticoagulation after a first episode of unprovoked deep-vein thrombosis) 2019г по изучению эффективности продленной до 18 мес. терапии варфарином

по сравнению с 6-мес. периодом лечения было установлено, что продленная АКТ после первого неспровоцированного ТГВ нижних конечностей уменьшила совокупность эпизодов рецидивов [17].

Björi E, et al. (2020) в своем исследовании определили, что D-димер, измеренный при первично поставленном диагнозе ВТЭ, может быть потенциальным биомаркером для выявления пациентов с низким риском рецидива, у которых краткосрочная АКТ может быть достаточной [13]. В нашем исследовании не смогли получить достоверных различий, касаемых уровня D-димера и показателей коагулограммы у лиц с продленным режимом АКТ и тех, кто отказался от приема через год после ТЭЛА.

Современные рекомендации и литературные данные диктуют персонифицированный подход к определению длительности антикоагуляции в каждом конкретном случае, и метод пространственной тромбодинамики показал свою эффективность в отношении контроля безопасности длительной АКТ у пациентов с ТЭЛА [18]. Данный метод продемонстрировал состояние гипокоагуляции у ряда пациентов при длительном приеме варфарина при целевых цифрах международного нормализованного отношения (МНО), в то время как пациенты, принимающие ПОАК, имели показатели нормокоагуляции, что демонстрирует высокую степень безопасности данной группы препаратов в качестве вторичной профилактики ТЭЛА. Agrawal V, et al. (2019) пишут о том, что уровень риска рецидивирующей тромбоэмболии должен определять продолжительность антикоагуляции. У пациентов с неспровоцированными событиями ВТЭ сохраняется высокий риск рецидива, который значительно снижается при длительной антикоагуляции антагонистом витамина К или прямым пероральным АК [19, 20]. В то же время, несмотря на явную необходимость в продлении антикоагуляции во многих клинических случаях, у АКТ всегда присутствуют риски развития осложнений в виде кровотечений. В настоящее время имеются ограниченные научные данные по оценке риска кровотечений на АКТ за пределами острой фазы у пациентов с ТЭЛА.

По данным литературы в большинстве исследований продленная АКТ снижала риск рецидива ВТЭ у пациентов с ТЭЛА и ТГВ нижних конечностей без увеличения частоты крупных кровотечений при учете наличия сопутствующей патологии пациентов [21]. Следует отметить, что терапевты в меньшей степени, чем кардиологи, осведомлены о показаниях к назначению АКТ и не всегда верно оценивают степень риска рецидива ТЭЛА. Переоценка риска кровотечений чаще отмечена среди терапевтов, чем среди кардиологов (44,9 vs 17,1%) [22]. Более трети терапевтов (36,6%) готовы рекомендовать пациентам редуцированную дозу перорального АК без достаточных для этого оснований. Опасение кровотечений оказывает более сильное

влияние на решение назначить АК и выбор схемы терапии при фибрилляции предсердий, чем стремление эффективно предотвратить развитие тромбоэмболий. Терапевты в большей степени, чем кардиологи, были склонны избегать применения АК при наличии показаний к АКТ или применять необоснованно редуцированные дозы препаратов этого класса. Принимая решение о применении АК, и терапевты, и кардиологи были склонны преувеличивать значимость признаков высокого риска кровотечений.

Представленное исследование имеет ряд ограничений, связанных с небольшой численностью выборки, ограниченным сроком наблюдения пациентов и однократным исследованием показателей гемостаза на этапе >12 мес. после эпизода ТЭЛА.

Заключение

Таким образом, удалось установить, что прием АКТ в продленном режиме эффективно предотвращает развитие рецидива ВТЭ, однако отказ от АКТ демонстрирует снижение показателя задержки роста фибринового сгустка, что в последующем способно провоцировать рецидив тромбообразования у пациентов с высоким риском рецидива ВТЭ в отсутствии приема АКТ. Наиболее стабильные показатели плазменного гемостаза наблюдаются у пациентов, принимающих ПОАК.

Результаты настоящего исследования дают основание заключить, что у пациентов с длительной АКТ мониторинг основных показателей гемостаза позволит повысить качество лечения и улучшить его безопасность, снизить риски развития побочных эффектов, а также осуществлять контроль и повышать приверженность пациентов к лечению. Корректность схемы лечения должна регулярно оцениваться в динамике для каждого пациента и при необходимости пересматриваться. Следует учитывать комплаентность пациентов к проводимому лечению, выявлению новых факторов риска. Наибольшее внимание следует уделять пациентам с сочетанием высокого риска развития ТЭЛА и кровотечения. Пациентов следует четко информировать о заболеваниях, в связи с которыми они получают АКТ, и возможных осложнениях проводимой терапии. Требуется коррекция схемы лечения у данной группы пациентов при планировании оперативного лечения и инвазивных методов обследования, оценка возможности применения других лекарственных препаратов на фоне АКТ.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Berns SA, Shmidt EA, Neeshpapa AG, et al. Unfavorable course of pulmonary embolism during a year of observation. *Tromboz, gemostaz i reologija*. 2020;(3):21-8. (In Russ.) Бернс С.А., Шмидт Е.А., Неешпапа А.Г. и др. Неблагоприятное течение тромбоза легочной артерии в течение года наблюдения. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2020;(3):21-8. doi:10.25555/THR.2020.3.0925.
- Jen W-Y, Jeon YSJ, Kojodjojo P, et al. New Model for Risk Stratification of Patients With Acute Pulmonary Embolism. *Clin App Thromb Hemost*. 2018;24(9 Suppl):277S-84S. doi:10.1177/1076029618808922.
- Ignatenko GA, Taradin GG, Vatutin NT, et al. Modern views on anti-coagulant and thrombolytic therapy of acute pulmonary embolism. *Arhiv vnutrennej mediciny*. 2019;9(5):348-66. (In Russ.) Игнатенко Г.А., Тарадин Г.Г., Ватулин Н.Т. и др. Современные взгляды на антикоагулянтную и тромболитическую терапию острой легочной эмболии. *Архив внутренней медицины*. 2019;9(5):348-66. doi:10.20514/2226-6704-2019-9-5-348-366.
- Tritschler T, Kraaijpoel N, Le Gal G, et al. Venous thromboembolism: advances in diagnosis and treatment. *JAMA*. 2018;320(15):1583-94. doi:10.1001/jama.2018.14346.
- Ahmad A, Sundquist K, Palméret K, et al. Risk prediction of recurrent venous thromboembolism: a multiple genetic risk model. *J Thromb Thrombolys*. 2019;47(2):216-26. doi:10.1007/s11239-018-1762-7.
- Kim K, Yamashita Y, Morimoto T, et al. Risk factors for major bleeding during prolonged anticoagulation therapy in patients with venous thromboembolism: from the COMMAND VTE Registry. *Thromb Haemost*. 2019;119(9):1498-507. doi:10.1055/s-0039-1692425.
- Bikdeli B, Krumholz HM, Hines HH. Minimizing recurrent venous thromboembolism. *BMJ*. 2019;366:l4686. doi:10.1136/bmj.l4686.
- Shmidt EA, Berns SA, Penskaya TYu, et al. Coagulation status in patients with pulmonary embolism receiving long-term anticoagulant therapy. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(8):3093. (In Russ.) Шмидт Е.А., Бернс С.А., Пенская Т.Ю. и др. Коагуляционный статус у пациентов с тромбозом легочной артерии на продленном режиме антикоагулянтной терапии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(8):3093. doi:10.15829/1728-8800-2021-3093.
- Gruzdeva OV, Fanaskova EV, Akbasheva OE, et al. The advantage of the thrombin generation test for assessing hemostasiological potential during coronary artery bypass grafting in patients with coronary heart disease. *Clinical laboratory diagnostics*. 2017;62(9):545-52. (In Russ.) Груздева О.В., Фанаскова Е.В., Акбашева О.Е. и др. Преимущество теста генерации тромбина для оценки гемостазиологического потенциала при проведении коронарного шунтирования у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2017;62(9):545-52. doi:10.18821/0869-2084-2017-62-9-545-552.
- Balandina AN, Serebriyskiy II, Poletaev AV, et al. Thrombodynamics — a new global hemostasis assay for heparin monitoring in patients under the anticoagulant treatment. *PLoS One*. 2018;23(6):e0199900. doi:10.1371/journal.pone.0199900.
- Tyurin VP, Pronin AG. New approaches to determining indications for thrombolytic and anticoagulant therapy in patients with pulmonary embolism. *Medicinskij vestnik MVD*. 2019;(2):41-6. (In Russ.) Тюрин В.П., Пронин А.Г. Новые подходы к определению показаний проведения тромболитической и антикоагулянтной терапии у больных с тромбозом легочных артерий. *Медицинский вестник МВД*. 2019;(2):41-6.
- Yamashita Y, Yoshikawa Y, Morimoto T, et al. The association of recurrence and bleeding events with mortality after venous thromboembolism: From the COMMAND VTE Registry. *Int J Cardiol*. 2019;292:198-204. doi:10.1016/j.ijcard.2019.06.032.
- Björri E, Johnsen HS, Hansen JB, et al. Hospitalization as a trigger for venous thromboembolism — Results from a population-based case-crossover study. *Thromb Res*. 2019;176:115-9. doi:10.1016/j.thromres.2019.02.024.
- Kyrle PA, Kammer M, Eischer L, et al. The long-term recurrence risk of patients with unprovoked venous thromboembolism: an observational cohort study. *J Thromb Haemost*. 2016;14(12):2402-9. doi:10.1111/jth.13524.
- Schulman S, Kearon C, Kakkar A, et al. for the RE-MEDY and the RE-SONATE Trials Investigators. Extended Use of Dabigatran, Warfarin, or Placebo in Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;371:709-18. doi:10.1056/NEJMoa1113697.
- Weitz JI, Lensing AWA, Prins MH, et al., for the EINSTEIN CHOICE Investigators. Rivaroxaban or Aspirin for Extended Treatment of Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*. 2017;376:1211-22. doi:10.1056/NEJMoa1700518.
- Couturaud F, Pernod G, Presles E, et al. Six months versus two years of oral anticoagulation after a first episode of unprovoked deep-vein thrombosis. The PADIS-DVT randomized clinical trial. *Haematologica*. 2019;104(7):1493-501. doi:10.3324/haematol.2018.210971.
- Berns SA, Shmidt EA, Penskaya TYu, et al. Thrombodynamics as a tool for monitoring the effectiveness of anticoagulant therapy in patients with pulmonary embolism. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2020;9(4):12-20. (In Russ.) Бернс С.А., Шмидт Е.А., Пенская Т.Ю. и др. Метод пространственной тромбодинамики как инструмент контроля эффективности антикоагулянтной терапии у пациентов с тромбозом легочной артерии. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2020;9(4):12-20. doi:10.17802/2306-1278-2020-9-4-12-20.
- Agrawal V, Kim ESH. Risk of Recurrent Venous Thromboembolism After an Initial Episode: Risk Stratification and Implications for Long-term Treatment. *Curr Cardiol Rep*. 2019;21(4):24. doi:10.1007/s11886-019-1111-2.
- Kearon C, Parpia S, Spencer FA, et al. Long-term risk of recurrence in patients with a first unprovoked venous thromboembolism managed according to d-dimer results: A cohort study. *J Thromb Haemost*. 2019;17(7):1144-52. doi:10.1111/jth.14458.
- Raskob GE, Van Es N, Verhamme P, et al.; Hokusai VTE Cancer Investigators. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2018;378:615-24. doi:10.1056/NEJMoa1711948.
- Perepech NB, Mikhailova IE, Tregubov AV. Doctors' Adherence to the Guidelines on the Oral Anticoagulants Usage. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2020;16(5):706-12. (In Russ.) Перепеч Н.Б., Михайлова И.Е., Трегубов А.В. Приверженность врачей рекомендациям по применению пероральных антикоагулянтов. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2020;16(5):706-12. doi:10.20996/1819-6446-2020-10-15.