

Непрямые антикоагулянты в лечении больных с фибрилляцией предсердий. Эффективность и безопасность 2-летней терапии

Е.В. Сердечная, Б.А. Татарский

Северный государственный медицинский университет, Архангельск
ФГУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова Росмедтехнологий», г. Санкт-Петербург

Резюме

В статье обобщен опыт 2-летней терапии НАКГ у больных с фибрилляцией предсердий. Доказано существенное снижение ТЭО до 1,7% в год у пациентов с восстановленным синусовым ритмом, получающими постоянную терапию НАКГ. Показана безопасность терапии НАКГ, выделены предикторы геморрагических осложнений.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, стратегия контроля и стратегия ритма, антикоагулянтная терапия, антитромбоцитарная терапия, варфарин, аспирин.

Фибрилляция предсердий (ФП) — широко распространенная форма нарушений ритма сердца [14]. Наиболее грозными ее осложнениями являются ишемический инсульт и системные эмболии, частота которых у данной категории в 6 раз выше, чем при синусовом ритме [5]. Непрямые антикоагулянты (НАКГ) являются препаратами выбора для профилактики ишемического инсульта (ИИ) при ФП. При мета-анализе шести исследований [7] выявлено снижение относительного риска инсульта на 64% в случае использования варфарина.

При безусловной эффективности НАКГ у больных с ФП имеется ряд проблем, ограничивающих их широкое применение. Среди них на первом месте стоит возможность геморрагических осложнений. Частота назначения НАКГ в Европейских странах составляет от 15,2 до 78,8% [4], лишь 51% госпитализированных с ФП пациентов получают эту терапию [13].

К сожалению, в нашей стране достаточно редко назначают НАКГ больным с ФП. В нашей клинике имеется опыт 2-летнего наблюдения за больными с ФП, получающими НАКГ. Цель статьи — изложить собственные данные об эффективности и безопасности 2-летней терапии НАКГ у больных с ФП без поражения клапанов сердца.

Материалы и методы

В исследование были включены 184 пациента с ФП (133 мужчины и 51 женщина) в возрасте от 30 до 79 лет (в среднем $61,4 \pm 9,5$ лет). Критериями включения в исследование были наличие документированной ФП, продолжительностью от 48 часов до 1 года. Все пациенты имели не менее 1 фактора риска тромбоэмболических осложнений (ТЭО), к которым относили: возраст старше 65 лет, предшествующий ИИ или транзиторную ишемическую атаку (ТИА), недостаточность кровообращения (НК), артериальную гипертензию (АГ), сахарный диабет (СД), ишемическую болезнь сердца (ИБС). К эхокардиографическим факторам риска относили нарушение сократительной функции левого желудочка, тромб или выраженное спонтанное эхоконтрастирование (СЭК) в левом предсердии. Критериями исключения были: поражения клапанов сердца, тиреотоксикоз, синдром

предвозбуждения желудочков, острый коронарный синдром, наличие противопоказаний к назначению непрямым НАКГ.

Пациенты были разделены на две группы: в первую вошли 104 пациента, у которых использовали стратегию восстановления ритма, вторую — 80 человек с постоянной ФП, у которых поддерживали адекватную частоту сердечных сокращений (ЧСС), в нее вошли те, у кого кардиоверсия, в том числе и электрическая, была неэффективна. Пациенты, отказавшиеся от проведения электрической кардиоверсии, при неэффективности лекарственной, пациенты у которых ФП рецидивировала в сроки до 48 часов, а также те пациенты, которые отказались от восстановления ритма при длительном бессимптомном варианте течения аритмии.

В группе контроля ритма фармакологическая кардиоверсия была проведена 87 (83,7%) больным, электрическая — 17 (16,3%). Пациенты с восстановленным синусовым ритмом были рандомизированы методом конвертов на две группы: в первую вошли 57 пациентов, получающих варфарин в течение 4 недель после кардиоверсии (в соответствии со стандартами), вторую — 47 больных, получающих варфарин в течение всего периода наблюдения. Все пациенты в группе контроля ЧСС получали постоянную антикоагулянтную терапию. В качестве непрямого антикоагулянта использовали варфарин, доза которого подбиралась под контролем показателя международного нормализованного отношения (МНО).

Все больные на этапе включения в исследование прошли клинико-инструментальное обследование. Варфарин пациенты принимали один раз в сутки, после еды (17–19 часов), контроль МНО проводили через 12 часов. МНО определяли на полуавтоматическом оптическом коагулометре «СARMEY». В течение первой недели приема варфарина МНО определяли ежедневно, корректируя дозу препарата по уровню антикоагуляции. Далее МНО определялось на протяжении первого месяца — 1 раз в неделю, при подобранной дозе — 1 раз в месяц. При уровне МНО менее 2,0 суммарная недельная доза увеличивалась на 5–20%, с последующим МНО контролем через 7–14 дней, при уровне 3,0–3,9 суммарная

недельная доза варфарина снижалась на 5–10%, с контролем МНО через 7 дней. При более высоких значениях МНО проводился пропуск в приеме препарата 1–3 дня, при снижении показателя МНО до терапевтического уровня возобновляли терапию в суммарной недельной дозе, уменьшенной на 10–15%.

Чреспищеводное эхокардиографическое исследование выполнялось на ультразвуковой системе «АЛОКА SSD 630», оснащенной мультиплановым чреспищеводным датчиком с частотой 5 МГц. Прицельное внимание уделялось состоянию ЛП и ушка левого предсердия (УЛП) на предмет наличия СЭК и тромбов. Выраженность СЭК оценивалась полуколичественно по классификации (Falkin с соавт., 1994) с выделением четырех степеней СЭК.

Геморрагические осложнения делились на большие и малые в соответствии с классификацией TIMI [12]. К большим геморрагиям относили фатальные, угрожающие жизни и серьезные геморрагии.

Первичная конечная точка исследования включала в себя: смерть от любой причины, нефатальный ИИ, ТИА.

Результаты обрабатывали с использованием программы «SPSS 13.0». Для оценки достоверности межгрупповых различий были использованы непараметрический критерий Манна-Уитни, а также точный метод Фишера и критерий χ^2 . Многомерный анализ проводили с использованием бинарной логистической регрессии с пошаговым добавлением переменных. Сравнение зависимых выборок проводилось с использованием критерия Уилкоксона для парных сравнений.

Инцидентность компонентов первичной конечной точки исследования представлена как абсолютные числа (на 100 человеко-лет риска).

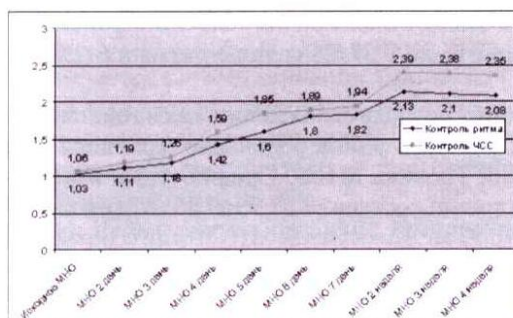
Результаты исследования и их обсуждение

Основные клинические характеристики пациентов, включенных в исследование представлены в табл.1.

Большинство больных имели сочетание 3 и более факторов риска тромбоэмболических осложнений (ТЭО).

Динамика показателей МНО в течение первого месяца терапии представлена на рис.1. Для большинства больных группы контроля ритма средняя стартовая доза варфарина составила $4,56 \pm 0,96$ мг, контроля ЧСС – $4,64 \pm 0,96$ мг. В течение первой недели приема препарата средняя суточная доза в группе контроля ритма была $5,47 \pm 2,14$ мг, контроля ЧСС – $4,89 \pm 2,44$ мг. Средняя недельная доза соответственно в группе контроля ритма – $34,68 \pm 7,46$ мг, контроля ЧСС – $33,14 \pm 7,81$ мг.

Рис. 1 Динамика средних показателей МНО в течение первого месяца терапии варфарином



В период индукции терапии варфарином (первая неделя приема препарата) средний уровень МНО в группе контроля ритма увеличивался с $1,03 \pm 0,08$ до $1,82 \pm 0,51$, контроля ЧСС соответственно с $1,06 \pm 0,13$ до $1,94 \pm 0,59$. Большинство больных, как в группе контроля ритма, так и группе контроля ЧСС, достигли терапевтического уровня МНО к 14 дню терапии (показатель МНО соответственно $2,13 \pm 0,93$ и $2,39 \pm 1,11$).

К концу первого месяца терапии в группе контроля ритма средняя недельная доза варфарина ($33,68 \pm 10,01$

Таблица 1

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ

Показатели	Вся группа	Контроль ритма	Контроль ЧСС	
Количество больных	184	104	80	
Возраст, лет	$61,41 \pm 9,55$	$59,55 \pm 9,95$	$63,83 \pm 8,47$	0,002
Мужской пол:	133 (72,3)	79 (75,96)	54 (67,5)	0,245
Привычка к курению:	42 (22,8)	26 (25,0)	16 (20,0)	0,423
Употребление алкоголя: 1 раз в неделю и чаще	46 (25,0)	32 (30,76)	14 (17,5)	0,039
АГ	157 (85,3%)	88 (84,6)	69 (86,3)	0,756
САД среднее	$138,02 \pm 18,26$	$135,05 \pm 16,8$	$141,88 \pm 19,42$	0,012
ДАД среднее	$85,56 \pm 9,32$	$83,85 \pm 8,2$	$87,79 \pm 10,2$	0,004
САД максимальное	$169,96 \pm 32,76$	$165,24 \pm 30,1$	$176,1 \pm 35,14$	0,025
ДАД максимальное	$98,83 \pm 13,06$	$96,73 \pm 12,42$	$101,56 \pm 13,44$	0,012
ИБС:	115 (62,5)	59 (56,7)	56 (70,0)	0,065
В том числе, перенесенный ОИМ	34 (29,3)	19 (32,2)	15 (26,3)	0,486
Тромбоэмболические эпизоды в анамнезе:				
ОНМК	17 (9,2)	5 (4,8)	12 (15,0)	0,018
Венозный тромбоз	9 (4,9)	4 (3,8)	5 (6,3)	0,454
ТЭЛА	3 (1,6)	3 (2,9)	-	0,126
Сердечная недостаточность ФКП	115 (62,5)	52 (50,0)	63 (78,75)	<0,001
Сахарный диабет	26 (7,4)	16 (15,4)	10 (12,8)	0,872
Идиопатическая ФП	24 (13,0)	17 (16,3)	7 (8,8)	0,129
Факторы риска ТЭО	$3,30 \pm 1,25$	$3,11 \pm 1,29$	$3,55 \pm 1,16$	0,017
Более 3 ФР ТЭО	133 (72,3)	70 (67,3)	63 (78,8)	0,086

мг), была достоверно больше по сравнению с группой контроля ЧСС — (28,43±12,59 мг, $p < 0,01$). Средний уровень МНО в группе контроля ритма был 2,08±0,73, контроля ЧСС — 2,35±0,96. Половина больных, как в группе контроля ритма, так и группе контроля ЧСС имела терапевтический уровень МНО. Сохранялся высокий уровень антикоагуляции у (7,1%) больных группы контроля ритма и (14,1%) контроля ЧСС.

Доля больных с терапевтическим уровнем МНО увеличивалась к шестому месяцу терапии, как в той, так и другой группе (соответственно контроля ритма до 61,4% и контроля ЧСС — 64,0%). В то же время доля больных с уровнем МНО выше 3 в группе контроля ЧСС снижалась с 14,1% до 4%, контроля ритма — сохранялась высокой (10,0%).

К 12 месяцу наблюдения МНО в терапевтическом диапазоне было у 57,8% группы ритма и 61,5% группы ЧСС.

К концу периода наблюдения, как в той, так и другой группе лечения, у 60% больных сохранялся терапевтический уровень МНО. Средняя доза варфарина в группе ритма составила 31,79±9,85 мг, группе ЧСС — 31,63±10,37 мг. Показатели МНО были (соответственно 2,03±0,71 и 1,99±0,40). Не требовалась коррекция дозы варфарина у 78% больных.

Средние дозы варфарина, требующиеся для достижения терапевтического уровня антикоагуляции, на протяжении всего периода наблюдения были выше в группе контроля ритма (соответственно 33,45 мг и 30,28 мг), это следует учитывать при подборе антикоагулянтной терапии у пациентов, сохраняющих синусовый ритм и в тех случаях, когда используется стратегия контроля ЧСС.

Достоверных различий в частоте комбинированной конечной точки в группе контроля ритма с приемом варфарина в течение 4-недель и контроля ЧСС не было (табл.2). В то же время частота первичной конечной в группе контроля ритма при длительном приеме варфарина была достоверно меньше (1,7 на 100 человеколет риска, $p = 0,011$). Частота нефатальных тромбоэмболических осложнений также была достоверно меньше в группе контроля ритма при длительном приеме варфарина ($p = 0,039$).

Частота развития больших кровотечений составила 4,3 случая на 100 человеколет риска, малых — 15,3 на 100 человеколет риска. Фатальное кровотечение в виде геморрагического инсульта развилось на 18 месяце наблюдения у больного 53 лет с постоянной формой ФП, страдающего АГ III степени, перенесшего ИИ. За период наблюдения артериальное давление (АД) у больного

сохранялось на уровне 160/100 мм рт. ст., показатель МНО определенный перед развитием инсульта был 2,5, дважды отмечалось бессимптомное повышение МНО до 3,6, связанное с употреблением алкоголя. Большинство больших кровотечений — 5 (45,4%) — в нашем исследовании возникли на первом месяце терапии варфарином. В трех случаях это были почечные кровотечения и в 2-х случаях гемартроз. В одном случае почечного кровотечения пациент получал антиаритмическую терапию кордароном и злоупотреблял алкоголем, кровотечение возникло при уровне МНО 6,0. В двух других случаях кровотечения возникли у пациентов после процедуры электрической кардиоверсии (во время которой в качестве анестезиологического пособия использовался пропафол), на 2-сутки после процедуры повышалось значение МНО в одном случае до 4,6, а в другом до 5 с последующей гематурией (до кардиоверсии уровень МНО был терапевтическим). Оба случая гемартроза возникли при нормальном уровне МНО.

Для анализа выяснения возможных причин геморрагических осложнений все больные были разделены на 2 группы. В 1-ю группу были включены 143 пациента, переживших 2 года терапии без эпизодов кровотечений, во 2-ю — 41 больной, у которых на протяжении 2 лет наблюдения возникали любые геморрагии.

Сформированные группы больных не различались по возрасту, частоте факторов риска ТЭО и заболеваний — потенциальных источников кровотечений. Тем не менее геморрагические осложнения чаще развивались у женщин 39% случаев ($p = 0,057$). У больных с геморрагическими осложнениями среднее значение МНО за 3 года терапии было выше, чем у больных без кровотечений (соответственно 2,34±0,61 и 2,01±0,41, $p < 0,001$). Бессимптомное повышение МНО выше 4,0 встречалось чаще (22,0%, $p < 0,001$) у пациентов с геморрагическими осложнениями. Среднее значение максимального МНО было выше (3,7±1,02) в группе больных с осложнениями, по сравнению с группой больных без осложнений (2,51±0,58, $p < 0,001$).

С помощью логистического регрессионного анализа было выделено 3 фактора риска геморрагических осложнений: женский пол (ОР=1,6), среднее значение МНО за весь период наблюдения более 2,19 (ОР=3,9), бессимптомное повышение МНО более 3,0 (ОР=14,6). При проведении многофакторного логистического анализа независимым фактором риска кровотечения оказалось бессимптомное повышение МНО более 3,0 (ОР=2,71, ДИ 95 6,3–35,8; $p < 0,001$).

Таблица 2

ЧАСТОТА КОМБИНИРОВАННОЙ КОНЕЧНОЙ ТОЧКИ (АБС. ЧИСЛА НА 100 ЧЕЛОВЕКО-ЛЕТ РИСКА)

Показатель	Вся группа пациентов (n=184)	Контроль ритма, варфарин 4 недели (n ₁ =57)	Контроль ритма, варфарин длительно (n ₂ =47)	Группа контроля ЧСС (n ₃ =80)
Комбинированная конечная точка (смерть от любой причины, нефатальный ИИ, ТИА)	20 (9,6)	10 (14,4)*	1 (1,7)	9 (11,12)
Нефатальные ТЭО (ИИ, ТИА, ТЭЛА)	12 (5,8)	8 (11,5)**	1 (1,7)	3 (3,7)

Примечания: * — $p = 0,011$ между n₁ и n₂, ** — $p = 0,039$ между n₁ и n₂

Обсуждение

Эффективность НАКГ в профилактике ТЭО у больных ФП доказана в шести проспективных рандомизированных исследованиях [7]. Полученные нами результаты также подтверждают высокую эффективность НАКГ в отношении профилактики ТЭО.

Известно, что риск развития ИИ и системных эмболий у больных ФП определяется наличием факторов риска ТЭО, к которым по рекомендациям, отражающим единое мнение Американского колледжа кардиологов, Американской ассоциации сердца и Европейского общества кардиологов [2], относят инсульт, ТИА, АГ, НК, пожилой возраст, СД.

Анализ клинической характеристики больных с ФП, включенных в наше исследование, позволяет отнести их в группу высокого риска ТЭО с прогнозируемой частотой ИИ более 6% в год. Результаты нашего исследования подтверждают особую эффективность НАКГ у данной категории больных.

В нашем исследовании достоверных различий в частоте первичной конечной точки у пациентов, закончивших принимать варфарин в течение 4 недель, после восстановления синусового ритма и группе с постоянной ФП не было. В то же время существенное снижение частоты ТЭО до 1,7% в год у пациентов с восстановленным синусовым ритмом, длительно получающих терапию НАКГ говорит о том, что эта стратегия является оптимальной.

Нельзя исключить, что на столь низкую частоту ТЭО оказала влияние регулярно проводимая коррекция других ФР — уровня АД, гликемии, симптомов НК.

Известно, что при несомненной эффективности терапия НАКГ сопряжена с повышенным риском кровотечений, частота которых, по результатам крупных исследований, составляет от 9,0 до 26,5% в год [3]. В нашем исследовании ежегодная частота больших кровотечений составила 4,3% в год, что не отличается от результатов крупных рандомизированных исследований. Каким же образом сделать терапию НАКГ более безопасной.

В первую очередь необходимо тщательное обследование пациентов перед назначением НАКГ. В связи с тем, что наиболее частыми локализациями кровотечений являются желудочно-кишечный и мочеполовой тракты, при назначении НАКГ необходимы контроль анализов мочи для исключения эритроцитурии и анализа кала на скрытую кровь. Всем больным с язвенной болезнью в анамнезе или болевым синдромом в животе перед назначением варфарина проводилась фиброгастродуоденоскопия (ФГДС).

Вторым важнейшим фактором, повышающим безопасность терапии НАКГ является адекватный лабораторный контроль степени антикоагуляции. Даже при самом тщательном наблюдении контролируемый уровень МНО удается достичь у 61,5% больных. Приблизительно у трети больных уровень МНО остается субтерапевтическим. При опросе удалось выяснить, что снижали самостоятельно дозу варфарина лишь 6,0% больных, это позволяет предположить, что в этой группе есть пациенты резистентные к приему варфарина и это требует дальнейших исследований. Доля больных с МНО >3,0 существенно снижается с 10,1% до 2,4% к восемнадцатому месяцу наблюдения.

К предикторам кровотечений относят возраст, интенсивность антикоагуляции, инсульт, АГ, одновременный прием нескольких препаратов [10].

В нашем исследовании такие факторы риска, как пожилой возраст, наличие органического заболевания сердца, не проявили себя предикторами кровотечений. По результатам некоторых исследований АГ являлась предиктором кровотечений [11], что не было подтверждено в нашей работе. Возможно, что это связано с тем, что у больных АГ, включенных в наше исследование, уровень АД не превышал 160/100 мм рт. ст., а больные с высокой рефрактерной к терапии гипертонией в исследовании не включались.

Считается общепризнанным наличие прямой зависимости развития кровотечений от интенсивности антикоагуляции [6]. В ряде работ показано, что опасно повышение МНО выше 4,0. Полученные нами результаты согласуются с этими данными. У больных с кровотечениями за период наблюдения были более высокими средние и максимальные значения МНО, а также чаще регистрировалось бессимптомное повышение МНО выше терапевтического уровня.

Однако не все случаи развития геморрагических осложнений можно объяснить повышением уровня антикоагуляции. Как следует из работ других авторов [8] и подтверждается в нашем исследовании, в определенном проценте случаев кровотечения возникают на фоне адекватной антикоагуляции.

По мнению ряда исследователей [9], существует кумулятивный риск кровотечений. В нашей работе максимальная частота геморрагических осложнений была зарегистрирована в 1-й месяц терапии, что согласуется с исследованиями проведенными Е.С. Кропачевой с соавт. [1].

Таким образом, наш опыт длительной терапии варфарином больных с ФП без поражения клапанов сердца свидетельствует о возможности эффективной профилактики ТЭО, при этом безопасность безопасности терапии сопоставима с результатами крупных рандомизированных исследований. Необходимо подчеркнуть, что полученные нами результаты являются следствием патронажа больных, предусматривающего возможность общения пациентов с врачом по телефону и вовремя проводимой коррекции дозы НАКГ.

По нашему мнению, при стабильных показателях МНО, ежемесячное посещение врача является достаточным для контроля за больным получающим НАКГ. В случае коррекции дозы должен быть обеспечен еженедельный контроль МНО, при повышении МНО более 3 — ежедневный до достижения терапевтического диапазона показателя МНО.

В настоящее время терапия НАКГ остается золотым стандартом в профилактике ТЭО у больных с ФП и может быть достаточно безопасной при регулярном патронаже больных и контроле за уровнем антикоагуляции.

Выводы:

1. Частота первичной конечной точки была наименьшей в группе контроля ритма с постоянным приемом варфарина — 1,7 на 100 человеколет риска, наибольшей контроля ритма с 4-недельным приемом варфарина и контроля ЧСС с постоянным приемом варфарина (соответственно 14,4 и 11,1 на 100 человеколет риска).

2. Частота больших геморагий составила 4,3 случая на 100 человеколет риска, малых — 15,3 на 100 человеколет риска. Большинство больших кровотечений 45,4% развилось на 1 месяце терапии. Предиктором кровотечений было бессимптомное повышение МНО больше 3.

3. Оптимальным для пациентов с восстановленным синусовым ритмом и высоким риском тромбоэмболических осложнений является постоянный прием варфарина.

Литература

1. Длительная терапия непрямыми антикоагулянтами больных с мерцательной аритмией без поражения клапанов сердца (проспективное наблюдение) /Е.С. Кропачева, Е.П. Панченко, А.Б. Добровольский и др. // Кард. - 2004. - № 7. - С. 10–16.

2. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society // Circulation. - 2006. - Vol. 114, N 7. - P. 257 - P. 354.

3. Advanced age, anticoagulation intensity, and risk for intracranial hemorrhage among patients taking warfarin for atrial fibrillation / M.C. Fang, Y. Chang, E.M. Hylek et al. // Ann Intern Med. - 2004. - Vol. 141. - P. 745–752.

4. Bungard T.J. Why do patients with atrial fibrillation not receive warfarin? / T.J. Bungard, W.A. Ghali, K.K. Teo // Arch. Intern. Med. - 2000. - Vol.160. - P. 41–6.

5. Flegel K. M. Risk of stroke in non-rheumatic atrial fibrillation. /K. M. Flegel, M.J. Shipley, G. Rose //Lancet. -1987. -Vol.1. - P.526–529.

6. Gorter J. W. Major bleeding during anticoagulation after cerebral ischemia: patterns and risk factors Stroke Prevention in

Reversible Ischemia Trial (SPIRIT) /J.W. Gorter //Neurology. - 1999. - Vol. 53. - P.1319–1327.

7. Hart R.G. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation./R.G. Hart, L.A. Pearce, M.I. Aguilar // Ann. Intern. Med. - 2007. - Vol.146. - P. 857–867.

8. Hemorrhagic complications of oral anticoagulant therapy: results of prospective multicenter study ISCOAT (Italian Study of Complications of Oral Anticoagulant Therapy) / G. Palareti, N. Leali, S. Coccheri et al. // Ital.Cardiol. - 1997. - Vol. 27. - P. 237–243.

9. ISCOAT Study Group (Italian Study of Complications of Oral Anticoagulant Therapy). Oral anticoagulant therapy in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and risk of bleeding. A Multicenter Inception Cohort Study /V. Pengo, C. Legnani, F. Noventa // Thromb.Haemost. - 2001. - Vol. 85. - P. 418–422.

10. Landefeld C. S. Major bleeding in outpatients treated with warfarin: incidence and prediction by factors by factors known at the start of outpatients therapy /C.S. Landefeld, L. Goldman //Am. J. Med. - 1989. - Vol. 87. - P. 144–152.

11. Risk factors for complications of chronic anticoagulation. A multicenter study. Warfarin Optimized Outpatient Follow-up Study Group / S.D. Fihn, M. Memmel, D. Matin et al. // Ann. Intern. Med. - 1993. - Vol.118. - P. 511–520.

12. Thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) Trial phase: hemorrhagic manifestation and changes in plasma fibrinogen and the fibrinolytic system in patients treated with recombinant tissue plasminogen activator and streptokinase / A.K Rao, C. Prat, A. Berke et al. // J. Am. Coll.Cardiol. - 1988. - Vol.11. - P.1–11.

13. Warfarin use among ambulatory patients with nonvalvular atrial fibrillation: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study /A.S. Go, E.M. Hylek, L.H. Borowsky et al. // Ann. Intern. Med. - 1999. - Vol.131. - P.927–934.

14. Wolf P.A. Epidemiologic assessment of chronic atrial fibrillation and risk of stroke: The Framingham Study. / P.A. Wolf, T.R. Dawber, E.Jr. Thomas et al. // Neurology. - 1978. - Vol.28. - P.973–977.

Возрастание резистентности к ритуксимабу в комбинации с полихимиотерапией при рецидивах индолентных лимфом. Обзор литературы и собственный опыт

Ю.А. Алексеева, Р.И. Вабищевич, Е.Н. Горюнова, Л.Л. Гиршова, А.В. Петров, Н.В. Медведева, А.Ю. Зарицкий

Отделение гематологии, онкологии с применением химиотерапии взрослых.
ГУЗ Городская больница № 31, Санкт-Петербурга.

Резюме

Пациенты с индолентными неходжкинскими лимфомами исходно чувствительны к комбинации химиотерапии и ритуксимаба. В рецидиве же ответ на лечение снижается до 50%. В статье обсуждаются возможные механизмы резистентности к ритуксимабу.

Ключевые слова: неходжкинская лимфома, резистентность к ритуксимабу

Под термином «индолентное течение» лимфомы подразумевается медленный темп прогрессирования заболевания, высокая частота рецидивов даже после достижения полных ответов, невозможность полного излечения. К индолентным относят фолликулярные

лимфомы, лимфому маргинальной зоны, лимфоцитарную/ХЛЛ и лимфо-плазмочитарную лимфомы.

Наиболее эффективными комбинациями полихимиотерапии при данных видах НХЛ являются режимы CHOP, CVP, FCM. Добавление ритуксимаба приводит