

Тромбофилия и риск тромбоэмболии легочной артерии

О.Н. Бродская

Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), источником которой служит **венозный тромбоз (ВТ)**, как правило, является результатом сочетанного действия генетических, приобретенных и нередко ятрогенных факторов.

К **приобретенным внешним факторам риска ВТ и ТЭЛА** относятся:

- наличие центрального венозного катетера;
- хирургические вмешательства;
- травмы;
- беременность;
- прием пероральных контрацептивов;
- заместительная гормональная терапия;
- прием тамоксифена;
- иммобилизация;
- застойная сердечная недостаточность;
- миелопролиферативные заболевания;
- нефротический синдром;
- миеломная болезнь.

Стандартные подходы к лечению и профилактике ТЭЛА включают как минимум 5-дневный курс парентеральных антикоагулянтов с последующим переходом на прием варфарина под контролем **международного нормализованного отношения (МНО)** [1]. Длительность терапии непрямыми антикоагулянтами должна составлять не менее 3 мес, даже если факторы риска тромбоза являются очевидными и преодолимыми. Попытка сократить длительность приема варфарина до 6 нед сопровождается значимым увеличением частоты рецидивов ТЭЛА по сравнению с 6-месячным курсом (18,1 против 9,5%) [2]. При отказе пациента от терапии непрямими антикоагулянтами, наличии противопоказаний или невозможности регулярного лабораторного контроля прием варфарина с успехом может быть заменен 3–6-месячным курсом терапии **низкомолекулярным гепарином (НМГ)** [1, 3].

К сожалению, не все факторы риска ТЭЛА являются временными и преодолимыми, что обуславливает нюансы проведения и продолжительности антикоагулянтной терапии. Формирование концепции тромбофилии вызвало оптимизм в отношении предсказания рецидива ВТ, хотя дальнейшее накопление информации в этой области привело к некоторому разочарованию.

Тромбофилия

Термин «тромбофилия» обозначает предрасположенность к венозным тромбозам и эмболиям. Тромбофилия

включает в себя различные врожденные и приобретенные состояния, ведущие к тромбозам. Концепция врожденной тромбофилии как генетически обусловленной гиперкоагуляции впервые была сформулирована в 1965 г. после обнаружения ассоциации между дефицитом антитромбина и случаями ВТ у членов одной семьи [4].

В 1980-е годы была обнаружена связь между дефицитом протеина С, протеина S и предрасположенностью к ВТ. В 1990-е годы были выявлены резистентность к активированному протеину С, мутации V фактора (Лейдена), мутации в гене протромбина, ассоциированные с повышением концентрации протромбина в плазме. Все эти мутации являются аутосомно-доминантными с разной степенью пенетрантности [5].

В настоящее время удается найти наследственную предрасположенность у 50–80% пациентов, перенесших ВТ. В общей популяции приблизительно 3–5% людей являются носителями мутации Лейдена, 2% – мутации в гене протромбина, дефицит протеинов С или S наблюдается у 0,3%, а 0,02% имеют ген дефицита антитромбина [6].

По своему механизму данные мутации можно разделить на мутации с усилением функции (фактор Лейдена, протромбин) и мутации с потерей функции (антитромбин, протеин С, протеин S). Мутация Лейдена вызывает резистентность к инактивации V фактора протеином С, мутация в гене протромбина сопровождается повышением концентрации данного белка в крови, мутации генов антитромбина и протеинов С, S приводят к дефициту натуральных антикоагулянтов, которыми служат эти протеины [7].

Около 30% пациентов с ВТ являются гетерозиготами по мутации Лейдена или гена протромбина. Данные мутации широко распространены в популяции, но сопровождаются небольшим увеличением относительного риска (ОР) ВТ по сравнению с нормальным генотипом: ОР первого эпизода ВТ для мутации Лейдена равен 4, для мутации гена протромбина – 2,5. Частота рецидивов ВТ при мутации Лейдена составляет 10% за 2 года и 16% за 4 года. При более редких гетерозиготных мутациях ОР тромбоза несравнимо выше: при дефиците антитромбина ОР достигает 25, при дефиците протеина С или протеина S – 10 [8, 9].

Предполагалось, что гомозиготы по генам тромбофилии имеют значимо больший риск ВТ, однако это предположение не подтверждено результатами исследований. Недавно опубликованы данные о том, что гомозиготы по мутации Лейдена имеют ОР рецидива ВТ всего лишь 1,8 по сравнению с гетерозиготами [10].

Около 3% пациентов, перенесших ВТ, имеют сочетание нескольких тромбофилических мутаций [11]. Хотя из-за

Ольга Наумовна Бродская – канд. мед. наук, ст. научный сотрудник НИИ пульмонологии Росздрава.

малочисленности подобных пациентов нет строгих доказательных исследований, существует мнение, что им необходим пожизненный прием антикоагулянтов.

Сейчас в области исследований генетически обусловленной тромбофилии наблюдаются две противоречивые тенденции: появляются данные о новых генах-кандидатах тромбофилии, уточняются механизмы уже известных мутаций, но, с другой стороны, растет число публикаций, указывающих на ограниченное клиническое значение тестирования на тромбофилию. Сомнения в необходимости проведения генетического исследования на тромбофилию возникли вследствие того, что на практике результаты данных анализов мало влияют на дальнейшую тактику профилактики и лечения. Непосредственная терапия ВТ не различается у пациентов с тромбофилией или без нее. Ранее предполагалось, что информация о наличии генетической тромбофилии будет способствовать более адекватной стратегии первичной и вторичной профилактики ВТ, однако проведенные исследования показали, что это не совсем так.

Генетическая тромбофилия и риск рецидивов ТЭЛА

Вследствие редкости таких мутаций, как дефицит протеина C, S, антитромбина, оценить их влияние на вероятность рецидива ВТ достаточно сложно.

В исследовании **LETS** судьба пациентов после первого эпизода ВТ была прослежена в течение нескольких лет. Частота рецидивов ВТ составила 16,5% за 7 лет. Наличие гетерозиготной мутации Лейдена увеличивало ОР рецидива ВТ в 1,3 раза, гетерозиготной мутации гена протромбина – в 1,7 раза, дефицит антитромбина – в 1,3 раза. Сочетанные дефекты увеличивали ОР рецидивов ВТ в 1,6 раза, дефициты антикоагулянтов – в 1,8 раза [12]. Таким образом, с клинической точки зрения тромбофилия вызывала умеренное повышение риска рецидива ВТ по сравнению с состояниями без тромбофилии.

Схожие результаты были получены в исследовании **CVTE**, в котором пациенты (не имевшие антифосфолипидного синдрома и злокачественных опухолей) наблюдались в течение 2 лет после прекращения антикоагулянтной терапии по поводу первого эпизода ТЭЛА. Пациенты с хирургическими и нехирургическими факторами риска имели значимо меньшую частоту рецидивов ВТ (8%) по сравнению с пациентами с идиопатическими тромбоэмболиями (20%), при этом в обеих группах (тромбоэмболия с факторами риска или идиопатическая) не было различий по частоте рецидивов в зависимости от наличия тромбофилии [13].

В исследовании **ЕРСОТ** пациенты с тромбофилией после первого эпизода ТЭЛА были разделены на две лечебные группы: плацебо и длительной антикоагулянтной терапии. В группе плацебо за 6 лет рецидивы ВТ были зарегистрированы у 5% пациентов в год, в группе антикоагулянтной терапии частота рецидивов составила <1,1% в год, однако польза антикоагулянтов была скомпрометирована значительным числом жизнеугрожающих кровотечений [14].

Таким образом, **установление диагноза наследственной тромбофилии** после первого эпизода ВТ:

- не влияет на риск рецидива ВТ в такой степени, чтобы можно было пренебречь вероятностью геморрагических осложнений при длительной антикоагулянтной терапии;
- точно не предсказывает вероятность рецидива ТЭЛА;
- худший предиктор рецидива ТЭЛА по сравнению с клиническими факторами;
- должно быть зарезервировано для пациентов, у которых этот диагноз повлияет на особенности ведения [7].

Рекомендации по антикоагулянтной терапии

На практике сроки и особенности антикоагулянтной терапии в большей степени диктуются клиническими обстоятельствами, чем лабораторными исследованиями.

Рекомендации по продолжительности терапии антикоагулянтами в руководстве American College of Physicians and the American Academy of Family Physicians (2007) сформулированы следующим образом [1]:

- пациентам с первым эпизодом ВТ на фоне временных факторов риска показаны не прямые антикоагулянты в течение 3–6 мес с поддержанием МНО в пределах 2–3;
- после повторного эпизода ВТ назначаются не прямые антикоагулянты на срок 12 мес с поддержанием МНО в пределах 2–3;
- при идиопатическом ВТ назначаются не прямые антикоагулянты на неопределенный срок.

У 5–6% пациентов на фоне адекватной антикоагулянтной терапии в первые 3 мес происходит **рецидив ВТ**, причем в 2/3 случаев – в первые 3 нед [15]. В исследовании **CORTES** было показано, что частота рецидивов ВТ зависит от первоначальной антикоагулянтной терапии: частота рецидивов на фоне применения НМГ составила 1,8%, при использовании нефракционированного гепарина – 6,4% [16].

При рецидиве ТЭЛА на фоне приема не прямых антикоагулянтов рационально назначать парентеральные антикоагулянты на неопределенный срок. Нефракционированный гепарин дешевле, чем низкомолекулярный, но его использование требует лабораторного контроля и чаще ведет к тромбоцитопении и остеопорозу, поэтому предпочтение отдается низкомолекулярным гепаринам [17].

Чаще всего рецидивы ТЭЛА наблюдаются у пациентов со злокачественными опухолями: так, на фоне терапии варфарином рецидивы ТЭЛА возникали у 27% онкологических больных [18]. Исследование **CLOT** продемонстрировало снижение частоты рецидивов ТЭЛА у онкологических пациентов на 52% при профилактике НМГ по сравнению с кумарином, которое не сопровождалось возрастанием риска кровотечений [19]. В 2004 г. на основании этого и других исследований American College of Chest Physicians рекомендовано 3–6-месячное введение НМГ онкологическим пациентам для профилактики рецидивов ТЭЛА [15]. Кроме того, были получены данные о том, что применение НМГ увеличивает выживаемость при раке. В проспективном

Семинары

исследовании было показано, что применение **надропарина (Фраксипарина)** на фоне соответствующей заботе лучевой или химиотерапии способствовало увеличению медианы выживаемости с 6,6 до 8 мес по сравнению с плацебо [20].

Еще одной ситуацией, предрасполагающей к рецидивам ТЭЛА, служит **антифосфолипидный синдром (АФС)**. Существовало представление, что более интенсивная терапия варфарином с поддержанием МНО в пределах 3–4,5 будет способствовать профилактике рецидивов ТЭЛА, но проведенные к настоящему времени исследования не подтвердили этого предположения. Рекомендации по профилактике рецидивов ВТ у пациентов с АФС могут быть сформулированы следующим образом [6]:

- после первого эпизода ВТ пациенты с АФС должны в течение 1 года получать не прямые антикоагулянты для поддержания МНО в пределах 2–3;
- пациенты с персистирующими антифосфолипидными антителами и рецидивирующими ВТ должны принимать не прямые антикоагулянты пожизненно.

Всем пациентам, перенесшим ТЭЛА, независимо от наличия или отсутствия тромбофилии необходимо тщательное проведение профилактики тромбоэмболических осложнений в ситуациях повышенного риска [7].

ТЭЛА у пациентов с ХОБЛ

Особой клинической ситуацией является ТЭЛА у больных хронической обструктивной болезнью легких. Пациенты с тяжелой ХОБЛ имеют дополнительные, сопряженные с заболеванием факторы риска ТЭЛА: хроническую сердечную недостаточность, малоподвижность, нарушение реологических свойств крови. Не установлено, является ли ХОБЛ сама по себе фактором риска ТЭЛА, однако обострение ХОБЛ неясной природы на самом деле нередко оказывается ТЭЛА.

Истинное обострение ХОБЛ и ТЭЛА имеют схожую клиническую картину и трудно поддаются клинической дифференциальной диагностике. Так, в исследовании Tillie-Leblond et al. было показано, что среди обострений ХОБЛ неясной этиологии, не требующих искусственной вентиляции легких (ИВЛ), 25% случаев были обусловлены ТЭЛА [21]. Диагноз ТЭЛА в этом исследовании устанавливался на основании данных спиральной компьютерной томографии легких и доплеровского ультразвукового исследования вен нижних конечностей. Прямо противоположные результаты были получены в исследовании Rutschmann et al., в котором для исключения диагноза ТЭЛА наряду со спиральной компьютерной томографией использовался уровень D-димера в крови [22]. Частота ТЭЛА у больных с обострением ХОБЛ при наличии клинических данных, позволяющих заподозрить этот диагноз, составила 6,2%, в отсутствие таких клинических данных – 1,3%. Авторы делают вывод о нецелесообразности рутинного обследования на ТЭЛА всех пациентов с обострением ХОБЛ. Следует отметить, что в

данное исследование включались все случаи обострения ХОБЛ, а не только с неясной причиной, как в исследовании [21], что и привело к меньшей частоте выявления ТЭЛА. В 2003 г. был опубликован систематический обзор по данной проблеме, в котором указано, что среди пациентов, погибших от обострения ХОБЛ, при аутопсии у 30% обнаруживается ТЭЛА, а в нефатальных случаях до 10% больных с обострением ХОБЛ имеют тромбоз глубоких вен (ТГВ) [23].

В 2006 г. были опубликованы результаты амбулаторной 6-месячной профилактики ТЭЛА с помощью НМГ бемипарина у пациентов с тяжелой ХОБЛ, получающих длительную кислородотерапию. Амбулаторная терапия бемипарином привела к статистически недостоверной тенденции снижения смертности, не повлияла на частоту тромбозов в течение 6 мес, но сопровождалась статистически значимым повышением риска кровотечений [24].

Клиническая польза от применения НМГ **Фраксипарина** для профилактики тромбозов глубоких вен была доказана при тяжелом обострении ХОБЛ, требующем ИВЛ [25]. В многоцентровое плацебоконтролируемое исследование было включено 223 пациента с обострением ХОБЛ. Фраксипарин вводили 1 раз в сутки подкожно, доза рассчитывалась в соответствии с массой тела. Введение Фраксипарина продолжалось от момента включения в исследование до отлучения от ИВЛ, но не дольше 21 сут. Наличие или отсутствия ТГВ оценивалось по данным доплеровского ультразвукового исследования вен нижних конечностей и венографии. Диагноз ТЭЛА подтверждали с помощью ангиопульмонографии, которую проводили при наличии клинических подозрений в отношении этого диагноза. У пациентов из группы Фраксипарина было зарегистрировано значимое уменьшение числа случаев ТГВ по сравнению с группой плацебо (15,5 против 28,2%). Только у одного пациента из группы Фраксипарина клинически было заподозрено развитие ТЭЛА, однако ни венография, ни ангиопульмонография не подтвердили этого диагноза. Наиболее частыми нежелательными эффектами были кровотечения и тромбоцитопения, однако значимых различий по их частоте между группами Фраксипарина и плацебо не было (кровотечения – 25 и 18 случаев, тромбоцитопения – 10 и 7). Терапия Фраксипарином не оказала влияния на летальность: в каждой из групп умерло по 8 пациентов. Причинами летального исхода стали инфекционные и сердечно-сосудистые осложнения, но не ТЭЛА. Редкость ТЭЛА в данном исследовании объясняется регулярными обследованиями с целью исключения ТГВ, что позволяло при первых симптомах ТГВ оптимизировать терапию и не допустить развития ТЭЛА. Это исследование легло в основу стандартных рекомендаций о применении гепарина при тяжелом, требующем ИВЛ обострении ХОБЛ. ●

Со списком литературы вы можете ознакомиться на нашем сайте www.atmosphere-ph.ru



GlaxoSmithKline



Надежная защита от тромботических осложнений

Краткая
инструкция
по медицинскому
применению препарата
Фраксипарин (надропарин
кальция)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА. Раствор для подкожного введения. **ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА.** Антикоагулянт прямой. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ.** Профилактика тромбозомболических осложнений: при общехирургических и ортопедических вмешательствах; у больных с высоким риском тромбообразования (при острой дыхательной и/или сердечной недостаточности в условиях отделения интенсивной терапии, нестабильной стенокардии, инфаркте миокарда без зубца Q). Лечение тромбозомболий. Профилактика свертывания крови во время гемодиализа. **ПРОТИВПОКАЗАНИЯ.** Повышенная чувствительность к надропарину или любому другому компоненту препарата. Тромбоцитопения при применении надропарина в анамнезе. Признаки кровотечения или повышенный риск кровотечения, связанный с нарушением гемостаза, за исключением ДВС-синдрома, не вызванного гепарином. Органические поражения органов со склонностью к кровоточивости (например, острая язва желудка или двенадцатиперстной кишки). Травмы или оперативные вмешательства на головном и спинном мозге или на глазах. Внутречерепное кровоизлияние. Острый септический эндокардит. Тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) у пациентов, получающих Фраксипарин с целью лечения тромбозомболий, нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без зубца Q. Детский возраст (< 18 лет). **ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ.** Образование маленькой подкожной гематомы в месте инъекции. Большие дозы могут провоцировать кровотечения различных локализаций и легкую тромбоцитопению (тип I), которая обычно исчезает в процессе дальнейшей терапии. Возможно временное умеренное повышение уровня печеночных ферментов (АЛТ, АСТ). **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ.** Особое внимание следует уделять конкретным инструкциям по применению для каждого лекарственного препарата, относящегося к классу низкомолекулярных гепаринов, т.к. в них могут быть использованы различные единицы дозирования (ЕД или мг), вследствие чего недопустимо чередование Фраксипарина с другими НМГ при длительном лечении. Также необходимо обращать внимание на то, какой именно препарат используется – Фраксипарин или Фраксипарин Форте, т.к. это влияет на режим дозирования. **ФОРМА ВЫПУСКА.** По 0,3 мл, 0,4 мл, 0,6 мл, 0,8 мл или 1,0 мл препарата в однодозовом стеклянном шприце с защитным корпусом, наконечником с иглой из нержавеющей стали, закрытой колпачком. По 2 или 10 шприцев в картонной пачке. **УСЛОВИЯ ОТПУСКА.** Отпускается по рецепту врача. Регистрационное удостоверение П №015872/01 от 28.07.2006 г.

Фраксипарин®

надропарин

Высокая эффективность и
низкий риск кровотечений

Для получения дополнительной информации обращайтесь в ЗАО «ГласкоСмитКляйн Трейдинг»: Россия, 121614, Москва, ул. Крылатская, 17, корп. 3, эт. 5, бизнес-парк «Крылатские Холмы». Тел. (495) 777 8900, факс (495) 777 8901