

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2024-18-1-K704>

СТРАТЕГИИ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ВАРИАНТАХ АНТИФОСФОЛИПИДНОГО СИНДРОМА

А.А. Клименко^{1,2}, Н.А. Шостак¹, А.С. Гаффарова¹

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1;

²ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница №1 им. Н.И. Пирогова Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 119049 Москва, Ленинский просп., 8

Контакты: Алеся Александровна Клименко aaklimenko@yandex.ru

Антифосфолипидный синдром (АФС) – системный аутоиммунный процесс, характеризующийся тромботической манифестацией, ассоциированной с циркуляцией антифосфолипидных антител (аФЛ) и фосфолипид-связывающих протеинов. Длительная антикоагулянтная терапия является ведущим направлением в терапии АФС, направленным на профилактику развития и рецидивов тромботических событий и акушерской патологии. Антагонист витамина К (АВК) варфарин на сегодняшний день является наиболее широко используемым рекомендуемым антикоагулянтом. Для фенотипов АФС высокого риска с вовлечением артериального и микроциркуляторного русла и при тройной аФЛ-позитивности АВК – единственная возможная опция пероральной антикоагулянтной терапии. Необходимость постоянного контроля международного нормализованного отношения (МНО) с достижением целевых значений, непереносимость и вариабельность МНО у отдельной категории пациентов снижают комплаентность пациентов, что ограничивает использование АВК в отдельных клинических ситуациях. Альтернативным решением проблемы могут стать прямые оральные антикоагулянты (ПОАК). Несмотря на удобства применения ПОАК, их использование согласно действующим международным рекомендациям и руководствам лимитировано фенотипом АФС с венозными тромбозами и моно- и двойной аФЛ-позитивностью при невозможности или нежелании пациента принимать АВК в связи с необходимостью постоянного мониторинга МНО. При акушерском варианте АФС в период гестации антитромботическая терапия проводится препаратами ацетилсалициловой кислоты и низкомолекулярных гепаринов. Определение интенсивности и продолжительности антитромботической профилактики для АФС высокого риска – это сложная проблема для клинициста в связи с отсутствием инструментов для стратификации риска, и оно должно проводиться в зависимости от индивидуальных особенностей пациента и течения АФС.

Ключевые слова: антифосфолипидный синдром, антикоагулянтная терапия, тромбоз, антифосфолипидное антитело, варфарин, пероральный антикоагулянт, антитело к кардиолипину, антитело к $\beta 2$ -гликопротеину I, волчаночный антикоагулянт

Для цитирования: Клименко А.А., Шостак Н.А., Гаффарова А.С. Стратегии антикоагулянтной терапии при различных клинических вариантах антифосфолипидного синдрома. Клиницист 2024;18(1):78–87.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2024-18-1-K704>

Strategies of anticoagulant therapy in various clinical variants of antiphospholipid syndrome

A.A. Klimenko^{1,2}, N.A. Shostak¹, A.S. Gaffarova¹

¹N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia;

²N.I. Pirogov City Clinical Hospital No. 1, Moscow Healthcare Department; 8 Leninskiy Avenue, Moscow 119049, Russia

Contacts: Alesya Alexandrovna Klimenko aaklimenko@yandex.ru

Antiphospholipid syndrome (APS) is a systemic autoimmune pathology characterized by thrombotic manifestation associated with antiphospholipid antibodies (aPL) and phospholipid-binding proteins circulation. Long-term anticoagulant therapy is a cornerstone in the treatment and prevention of relapses and manifestations of APS-associated thrombotic events and obstetric pathology. The vitamin K antagonist (VKA) warfarin is the key drug for anticoagulation.

For high-risk APS phenotypes with arterial thrombosis, microthrombosis and triple aPL-positivity VKA use is the only possible option for anticoagulant therapy. The need for constant monitoring of international normalized relations (INR) for achievement and control of target values, intolerance and variability of INR reduce patient compliance in a certain category of patients, which limits their use in some clinical situations. Use of direct oral anticoagulants (DOAC) is an alternative option for anticoagulant therapy. Despite the benefits of using DOAC according to current international recommendations and guidelines their use is limited by the phenotype of APS with venous thrombosis and mono- and double aPL-positivity if the patient is unable or unwilling to take VKA due to need for constant INR monitoring. In the obstetric version of APS during gestation, antithrombotic therapy is performed with aspirin and low molecular-weight heparins. The intensity and duration of antithrombotic prophylaxis determining at high-risk APS is a real challenge for the clinician due to the lack of tools for risk stratification and should be carried out depending on the individual characteristics of the patient and the course of APS.

Keywords: antiphospholipid syndrome, anticoagulant therapy, thrombosis, antiphospholipid antibodies, warfarin, oral anticoagulants, antibodies to cardiolipin, antibodies to β 2-glycoprotein I, lupus anticoagulant

For citation: Klimenko A.A., Shostak N.A., Gafforova A.S. Strategies of anticoagulant therapy in various clinical variants of antiphospholipid syndrome. *Klinitsist = The Clinician* 2024;18(1):78–87. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2024-18-1-K704>

Введение

Антифосфолипидный синдром (АФС) — это системное аутоиммунное заболевание, характеризующееся рецидивами артериальных и/или венозных тромботических событий и/или акушерской патологии, а также системными проявлениями, спровоцированными циркулирующей антител к фосфолипидам (аФЛ) и/или фосфолипид (ФЛ) — связывающим протеинам и/или ФЛ-протеиновым комплексам. Согласно действующим критериям АФС устанавливается при идентификации критериальных аФЛ, а именно антител к кардиолипину (аКЛ), β 2-гликопротеину I (анти- β 2-ГПИ) и волчаночному антикоагулянту (ВА), которые являются пусковыми факторами тромботического процесса [1]. Выявление аФЛ не позволяет поставить диагноз АФС, для этого требуется наличие клинических проявлений АФС, включающих тромбозы с вовлечением артериального, венозного и микрососудистого русла и/или акушерской патологии. Выделены некритеиальные клинические проявления АФС, определяющие менее благоприятный прогноз и более тяжелое течение заболевания. К ним относятся тромбоцитопения, поражение центральной нервной системы, почек (АФС-ассоциированная нефропатия), кожи (livedo reticularis). Следовательно, клиническая картина АФС имеет гетерогенный характер и не ограничивается тромботической манифестацией [2].

Тромбозы могут быть связаны со значимыми нарушениями гемодинамики в жизненно-важных органах — инфарктом миокарда (ИМ), ишемическим инсультом, тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА). Риск рецидива тромбоза после 1-го эпизода варьирует в диапазоне 10–67 %. Тройная позитивность аФЛ в высоких титрах связана с наибольшим риском рецидивов тромбозов [3]. Однако тяжесть течения АФС не всегда коррелирует с наличием аФЛ и их титрами. Описаны случаи клинических проявлений АФС без циркуляции критериальных антител и с выявлением внекритериальных аФЛ.

Назначение анти тромботической терапии направлено на снижение риска манифестации первого эпизода тромбоза для аФЛ-позитивных пациентов и на профилактику последующих рецидивов; ведущую роль при этом играет длительный прием антикоагулянтов. Долгое время антагонисты витамина К (АВК) рассматривались в качестве единственной возможности для пероральной антикоагулянтной терапии, однако их применение связано с рядом проблем (резистентность к препарату, нестабильность, вариабельность) и, как следствие, с невозможностью достижения целевых показателей международного нормализованного отношения (МНО). Кроме этого, известны случаи рецидивов тромбозов, несмотря на достижение целевого значения МНО и показателей коагулограммы. В некоторых ситуациях интенсифицированный режим антикоагулянтной терапии с целевым МНО более 3 не позволил предотвратить рецидивы тромбозов. В данной ситуации польза добавления ацетилсалициловой кислоты (АСК) к оральным антикоагулянтам обсуждается и доказательств эффективности АСК для усиления анти тромботической терапии мало. Важно, что приверженность к терапии АВК, как правило, недостаточная и потенциально снижается в процессе лечения в связи с необходимостью мониторинга МНО, что повышает риск рецидивов тромбозов, связанных с АФС.

Прямые оральные антикоагулянты (ПОАК) широко используются для лечения венозных тромбоэмболий (ВТЭ) и для профилактики тромбоэмболических осложнений при фибрилляции предсердий. Главными преимуществами ПОАК — это ожидаемый антикоагулянтный эффект, фиксированная доза, отсутствие необходимости постоянного контроля МНО, быстрое начало и прекращение действия. Таким образом, назначение длительной оптимальной и эффективной антикоагулянтной терапии, учитывающей не только цели терапии, но и интересы пациента, становится вызовом для врача в реальной клинической практике [4].

Цель данного клинического обзора — выбор оптимального препарата для антикоагулянтной терапии в соответствии с действующими рекомендациями и результатами клинических исследований при различных клинических фенотипах АФС.

Первичная антитромботическая профилактика

При выявлении аФЛ высокого риска в высоких титрах без клинических проявлений АФС в анамнезе проводится первичная антитромботическая профилактика с использованием АСК в низких дозах (75–100 мг/сут). В клинических ситуациях высокого тромботического риска (послеоперационный период, перелом нижних конечностей, иммобилизация, госпитализация, беременность/послеродовый период, при установке центрального венозного катетера) для данной категории пациентов следует обсудить замену АСК на низкомолекулярные гепарины (НМГ) [5, 6]. При тройной аФЛ-позитивности рекомендуется избегать применения оральных контрацептивов для снижения риска тромботических событий. В отдельных ситуациях при АФС с системной красной волчанкой (СКВ) или без нее необходимо обсудить целесообразность иммуносупрессии гидроксихлорохином [7, 8].

Лечение венозной тромбоэмболии

Пациентам с АФС и венозными тромбозами рекомендуется назначение нефракционированного или низкомолекулярного гепарина с последующим переводом на АВК с поддержанием МНО на уровне 2,0–3,0 [9, 10].

При развитии венозного тромбоза в период гестации назначается НМГ в терапевтической дозе в соответствии с массой тела. При наличии тромбоза в анамнезе пациенток с АФС необходимо перевести на НМГ до 6-й недели гестации [11]. АВК противопоказаны во время беременности в связи с эмбриотоксичностью.

В период беременности оптимальным считается применение НМГ с коррекцией дозы по массе тела. Данных о безопасности ПОАК в период гестации нет в связи с малочисленностью результатов клинических исследований [12]. Во время беременности наблюдаются гемодилюция, повышенное содержание гепарин-связывающих белков (снижающие их доступность), протромботических факторов свертывания (фибриногена и фактора VII), деградация ферментов плаценты, возрастание скорости клубочковой фильтрации (увеличивается почечная экскреция гепарина). Мониторинг активности фактора Ха (сериновая пептидаза) может быть полезен для определения оптимальной дозы гепарина для достижения оптимального антикоагулянтного эффекта в целях предотвращения повторного тромбоза и минимизации риска кровотечений [13].

Артериальные тромбозы

Пациентам с АФС с артериальным тромбозом без острого нарушения мозгового кровообращения на на-

чальном этапе необходима антикоагуляция варфарином с поддержанием целевого МНО 2,0–3,0 [14, 15]. Пациенты с профилем аФЛ высокого риска и жизнеугрожающими артериальными тромбозами (инсульт, острый инфаркт миокарда) должны получать АВК в интенсифицированном режиме с достижением целевого МНО 3,0–4,0 с учетом риска развития геморрагических осложнений [16, 17].

Вторичная антитромботическая профилактика

Беременных с тромботическим фенотипом АФС необходимо перевести с АВК на НМГ [18]. При проведении вторичной тромботической профилактики с использованием АВК в профилактической дозе необходимо перевести пациента на НМГ до 6-й недели беременности, поскольку препарат противопоказан в период органогенеза в связи с риском развития эмбриопатий.

В случае 3 самопроизвольных выкидышей или 3 потерь плода показаны АСК и НМГ в профилактической дозе. При родоразрешении на сроке менее 34 нед беременности и развитии эклампсии, тяжелой преэклампсии или плацентарной недостаточности рекомендуется применение АСК или профилактических доз НМГ. Возникновение рецидивов акушерской патологии на фоне приема АСК и профилактических доз НМГ требует повышения дозы НМГ до терапевтической и добавление иммуносупрессивной терапии гидроксихлорохином, глюкокортикоидами и внутривенным иммуноглобулином [8, 9].

В течение 5 лет после первого эпизода, неспровоцированного ВТЭ, частота рецидива составила 22,4 %, в следующие 5 лет — 23,3 %, а для категории пациентов высокого риска с целевым уровнем (ЦУ) МНО — более 3,0–42,5 % [19]. Риск рецидива тромбоза после прекращения антикоагулянтной терапии у пациента с позитивностью к ВА на 40 % выше по сравнению с пациентами с отрицательным ВА. Для длительной антикоагулянтной терапии возможно добавление АСК или увеличение целевого МНО.

Предлагаются интенсифицированные режимы антикоагулянтной терапии с диапазоном МНО 2,5–3,5 или 3,0–4,0 для снижения риска рецидивов тромбозов [17, 18]. У отдельных пациентов с повышенным риском кровотечений и нестабильными значениями МНО возможна терапия ПОАК антагонистом II фактора коагуляции дабигатраном. В метаанализе [20] показано сопоставимое снижение частоты венозных и артериальных тромбозов при применении дабигатрана и АВК.

Прямые пероральные антикоагулянты

Согласно результатам исследований RE-COVER, RE-COVER II и RE-MEDY, сравнивающих эффективность и безопасность дабигатрана и варфарина при тромбофилиях, не выявлено статистически значимых различий в частоте ВТЭ и ВТЭ-ассоциированной

смерти для пациентов с АФС (4,2 % против 5,0 %; отношение рисков (ОР) 0,43; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,08–2,38). Исходные данные пациентов, включенных в программы RE-COVER, RE-COVER II и RE-MEDY, не показали существенных различий в частоте больших кровотечений в группах дабигатрана и варфарина (1,4 % против 2,6 %; ОР 0,46; 95 % ДИ 0,04–5,43). В группе дабигатрана этексилата частота больших и клинически значимых кровотечений была значимо ниже, чем в группе АВК (8,6 % против 18,2 %), различия не были статистически значимыми. В целом кровотечения различной степени выраженности в группе дабигатрана по сравнению группой варфарина встречались статистически значимо реже (20 % против 40,3 %; ОР 0,50; 95 % ДИ 0,26–0,95).

По результатам исследования стратегии профилактики колоректального рака с учетом риска RaPS (Risk adapted prevention strategies for colorectal cancer), сравнивающего антикоагулянтную активность ривароксабана в сравнении с варфарином для вторичной тромбопрофилактики пациентов с АФС, в обеих группах не отмечались рецидивы тромботических событий и геморрагические осложнения [21]. К недостатку RAPS можно отнести то, что данное исследование не было направлено на подтверждение клинической эффективности и долгосрочной безопасности. В качестве первичной конечной точки использовали лабораторные показатели, а именно тест генерации тромбина, позволяющий оценить влияние на механизм действия тромбоза у данной категории пациентов. При выборе в качестве первичной конечной точки рецидива венозного тромбоза потребовалась бы большая выборка, включавшая несколько тысяч пациентов, что невозможно в случае АФС в связи с редкостью патологии, и гораздо более длительный период наблюдения. Исследование не включало пациентов с артериальными тромбозами и рецидивами венозных тромбоэмболий, требующих проведения интенсифицированного режима антикоагуляции. Согласно результатам RAPS применение ривароксабана как альтернативы варфарину возможно при необходимости соблюдения у пациента стандартизированного режима антикоагуляции.

Проспективное исследование, сравнивающее эффективность антикоагулянтной терапии варфарином и ривароксабаном, включало 28 пациентов (15 – АВК, 13 – ривароксабан), средний срок наблюдения составил 22 мес, в ходе которого зафиксировано повышение частоты рецидивов тромбоза в группе ПОАК (19,4 против 2,4 на 100 пациенто-лет с коэффициентом риска 7,5) [22]. Рецидив артериального тромбоза зарегистрирован у 4 пациентов, ВТЭ – у 1, все пациенты с рецидивами тромботических событий имели тройную позитивность к аФЛ.

Исследование TRAPS было направлено на оценку эффективности ривароксабана в сравнении с варфарином (МНО 2,0–3,0) среди 120 аФЛ-позитивных па-

циентов с АФС и тромбозом в анамнезе. Исследование было прервано заблаговременно в связи с высокой частотой артериальных тромбозов в группе ривароксабана [23]. При 2-летнем наблюдении пациентов частота рецидивов составила 33,3 % в группе ПОАК и 5,7 % в группе АВК.

На основании полученных результатов вышеуказанных исследований Европейское агентство по лекарственным препаратам (European Medicines Agency, ЕМА) не рекомендует ПОАК для пациентов с АФС, особенно при тройной аФЛ-позитивности. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, США) одобрила данную рекомендацию [24].

В сравнительном исследовании 3-й фазы ривароксабана и варфарина (МНО 2,0–3,0) с участием 190 пациентов с тромботическим АФС, частота рецидивов тромбозов была выше в группе ривароксабана (3,9 % против 2,1 %), а артериальные тромбозы зафиксированы исключительно среди пациентов, принимающих ривароксабан [24].

В исследовании ASTRO-APS (апиксабан для вторичной профилактики тромбоэмболии среди пациентов с АФС) рандомизировано 47 пациентов, получающих АВК с ЦУ МНО 2,0–3,0 и апиксабан, однако данное исследование было прервано досрочно в связи со значимым повышением частоты рецидивов тромбозов (особенно инсульта) в группе апиксабана (6 тромбозов в группе апиксабана против 0 в группе АВК) [25].

Следовательно, при приеме ПОАК риск рецидива тромбоза у пациентов с АФС в сравнении с группой варфарина выше, особенно при наличии артериального тромбоза в анамнезе и факторов высокого риска рецидивов. Низкая эффективность ПОАК по сравнению с АВК для профилактики артериального тромбоза объясняется несколькими причинами. В доклинических исследованиях на модели животных показано, что для профилактики артериального тромбоза требуется более выраженное ингибирование активности фактора Ха. На сегодняшний день отсутствуют результаты клинических исследований на предмет этого вопроса. Исследование RISAPS, направленное на сравнение эффективности ривароксабана в дозе 15 мг и варфарина с достижением МНО 3,0–4,0, на сегодняшний день продолжается [26].

Международные рекомендации по антикоагулянтной терапии пациентов с антифосфолипидным синдромом

Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology, ESC) 2019 г. ПОАК противопоказаны к применению для пациентов с АФС независимо от типа тромботически пораженного сосуда и аФЛ-позитивности [27]. Аналогичные рекомендации по применению ПОАК при АФС были представлены Американским обществом

гематологов (American Society of Hematology, ASH) в 2020 г. и Национальным институтом здравоохранения и усовершенствования медицинского обслуживания (National Institute for Health and Care Excellence, NICE, Англия). Согласно рекомендациям Международного общества по тромбозу и гемостазу (International Society on Thrombosis and Haemostasis, ISTH) 2020 г. [28] предполагается возможное применение ПОАК при венозных тромбозах с аФЛ-позитивностью при обсуждении данного вопроса с пациентом. В рекомендациях Европейской антиревматической лиги (European League Against Rheumatism, EULAR) 2019 г., Британского общества гематологов (British Society for Haematology, BSH) 2020 г. и целевой группы по аФЛ 2020 г. относительно трендов лечения АФС применение ПОАК противопоказано при АФС с наличием артериальных тромбозов в анамнезе и тройной аФЛ-позитивности. При венозных тромбозах с моно- и двойной позитивностью к аФЛ применение ПОАК может быть рассмотрено [9].

Для профилактики тромботических событий у пациентов с акушерским АФС применение ПОАК не рекомендуется, несмотря на отсутствие доказанного значимого риска эмбриопатии [29]. Следовательно, использование ПОАК противопоказано для пациентов с тройной аФЛ-позитивностью и артериальным тромбозом. Применение ПОАК может рассматриваться при венозных тромбозах с моно- и двойной аФЛ-позитивностью.

Безопасность и эффективность ПОАК зависит от клинического и иммунологического фенотипа АФС. В исследованиях с моно- и двойной аФЛ-позитивностью и венозными тромбозами не сообщалось о возрастании рецидивов на фоне использования ПОАК, в то время как при тройной позитивности и/или наличии артериальных тромбозов в анамнезе ситуация была обратной. Следовательно, тактика и объем антикоагулянтной терапии зависит от фенотипа АФС. При приеме ПОАК зафиксировано 4-кратное увеличение частоты тромбозов (56 % против 23 %; отношение шансов (ОШ) 4,3; 95 % ДИ 2,3–7,7, $p < 0,0001$) при наличии артериальных тромбозов в анамнезе (32 % против 14 %; ОШ 2,8; 95 % ДИ 1,4–5,7, $p = 0,006$). Несмотря на положения ESC и ASH, согласно которым не рекомендуется использование ПОАК для пациентов с АФС, членами EULAR, BSH и ISTH предпринята попытка учета клинического фенотипа пациентов для выбора оптимального антикоагулянта [30–33].

Согласно данным рекомендациям АВК является препаратом первой линии при АФС с венозными тромбозами с моно- и двойной аФЛ-позитивностью, и использование ПОАК возможно в отдельных ситуациях при получении информированного согласия пациента. Пациенты с диагнозом АФС и ВТЭ в анамнезе на стабильной антикоагулянтной терапии ПОАК могут продолжить прием ПОАК, поскольку в данном случае

неясна польза переключения на АВК. Пациенты с низкой эффективностью антикоагулянтной терапии (ЦУ МНО менее 60 %), нестабильностью МНО и необходимостью постоянного контроля МНО и титрации дозы варфарина потенциально получают больше пользы от использования ПОАК. Кроме этого, лечение пациентов ПОАК может быть обосновано при нежелании или невозможности пациента проводить постоянный контроль МНО в связи с затруднениями доступа к медицинским учреждениям или нарушениями мобильности, поскольку лечение ПОАК полезнее полного отсутствия антикоагулянтов. Пациенты с наличием противопоказаний (аллергия) или серьезными побочными эффектами при терапии АВК могут быть потенциальными кандидатами ПОАК. Но необходимо отметить, что положения ISTH основаны на мнении консенсуса экспертов и отсутствии доказательств.

ПОАК не требуют лабораторного мониторинга и контроля эффективности. Оценка концентрации ПОАК в крови может быть полезной для пациентов с АФС для достижения соответствующих пиковых и минимальных концентраций после введения препарата. Было показано, что эти значения коррелируют с кровотечением или тромботическими осложнениями [34]. Предшествующие результаты показали, что аписабан и дабигатран за счет 2-кратного использования связаны с меньшими суточными колебаниями концентраций препарата. Режим приема препаратов 2 раза в день обеспечивает стабильный уровень концентрации антикоагулянтов для пациентов с АФС, что предотвращает снижение концентрации до минимальных, ассоциированных с риском тромботических событий [35].

В заключение, согласно международным руководствам (табл. 1), у пациентов с артериальным АФС и тройной аФЛ-позитивностью могут применяться исключительно АВК. Доказательства использования ПОАК при АФС с вовлечением венозного русла имеют слабую силу, однако в целом пациенты без анамнеза артериальных тромбозов, с моно- или двойной аФЛ-позитивностью могут быть кандидатами на назначение ПОАК после получения совместного информированного согласия с пациентами, особенно в случае нежелания или наличия противопоказаний к назначению АВК. Отсутствие консенсуса среди руководств связано с недостатком рандомизированных исследований и отсутствием строгого алгоритма стратификации пациентов.

Заключение

Пациентам с тромботическим вариантом АФС необходима длительная антикоагулянтная терапия при стойкой аФЛ-позитивности, в случае аФЛ-позитивности без клинической манифестации АФС антитромботическая профилактика показана при высоком риске. В период гестации при тромботическом

Таблица 1. Международные рекомендации и консенсусные соглашения по применению прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) при антифосфолипидном синдроме (АФС) (адаптировано из [36])

Table 1. International guideline recommendations and consensus suggestions on the use of direct oral anticoagulants (DOAC) in antiphospholipid syndrome (APS) (adapted from [36])

Год выпуска и авторство рекомендаций Year of release and authorship of guidelines	Рекомендации The recommendations	Уровень доказательности* The level of evidence*
Международные рекомендации по антикоагулянтной терапии тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии у больных АФС International guidelines for anticoagulant therapy on deep vein thrombosis and pulmonary embolism in APS patients		
2019 Европейское общество кардиологов European Society of Cardiology	Для пациентов с АФС рекомендуется длительная терапия АВК. Indefinite treatment with VKA is recommended for patients with APS. ПОАК не рекомендуются для пациентов с тяжелым нарушением функции почек, в период лактации и беременности и для пациентов с АФС DOAC is not recommended for patients with severe renal impairment, during lactation and pregnancy, and for patients with APS	Ib IIIc
2020 Американское общество гематологов American Society of Hematology	Пациентам с ТГВ и/или ТЭЛА использование ПОАК предпочтительнее АВК (условная рекомендация, базирующаяся на умеренной уверенности относительно доказательств эффективности). Данная рекомендация не может быть применима к отдельным subgroupам пациентов (почечная недостаточность — клиренс креатинина менее 30 мл/мин, умеренная/тяжелая печеночная недостаточность и АФС) For patients with DVT and/or PE, the use of DOACs over VKAs (a conditional recommendation based on moderate certainty in the evidence of effects). This recommendation cannot be applied to certain subgroups of patients (renal insufficiency — creatinine clearance less than 30 ml/min, moderate/severe hepatic insufficiency and APS)	—
? Национальный институт здравоохранения и усовершенствования медицинского обслуживания, Англия National Institute for Health and Care Excellence, England	Предложить пациентам с подтвержденным проксимальным ТГВ или ТЭЛА и подтвержденным диагнозом АФС с тройной позитивностью одновременное использование НМГ с АВК в течение 5 дней или при достижении МНО более 2,0 в 2 последовательных анализах Offer patients with confirmed proximal DVT or PE and an established diagnosis of APS with triple positivity LMWH concurrently with VKA for at least 5 days or until the INR is at least 2.0 in 2 consecutive analyses, followed by a VKA on its own	—
2020 Британское общество гематологов British Society for Haematology	<i>Пациенты с артериальным тромбозом.</i> <i>Patients with arterial thrombosis.</i> В качестве антикоагулянтной терапии и вторичной профилактики артериального тромбоза пациентам с АФС рекомендуются АВК и не рекомендуются ПОАК. For anticoagulation for treatment and secondary prophylaxis of arterial thrombosis, VKA are recommended for patients with APS and DOACs are not recommended. <i>Пациентам с тройной позитивностью к аФЛ и венозными тромбозами.</i> <i>Patients with triple positivity aPL and venous thrombosis.</i> Не рекомендуется инициация лечения и вторичная профилактика ПОАК пациентам с тройной позитивностью и венозными тромбозами. Initiation of treatment and secondary prophylaxis of DOAC in patients with venous thrombosis and triple positivity APS is not recommended. Для пациентов с АФС, находящихся в настоящий момент на терапии ПОАК, рекомендуется переключение с ПОАК на АВК после обсуждения с пациентом на предмет имеющихся доказательств. Пациентам, не желающим переключиться с ПОАК на АВК, продолжение терапии ПОАК предпочтительнее отмены антикоагуляции For patients with triple positive APS who are currently on DOAC therapy, it is recommended to switch from DOACs to a VKA after discussion with the patient regarding the available evidence. For patients who do not wish to switch from DOACs to a VKA, continuation of DOACs therapy is preferable to no anticoagulation	I (B) I (B) II (C)

Продолжение таблицы

Continuation of table

Год выпуска и авторство рекомендаций Year of release and authorship of guidelines	Рекомендации The recommendations	Уровень доказательности* The level of evidence*
2020 Британское общество гематологов British Society for Haematology	<i>Пациенты с моно- и двойной позитивностью по аФЛ и венозными тромбозами.</i> <i>Patients with non-triple positive APS and venous thrombosis.</i> Недостаточно доказательств для составления строгих рекомендаций для данной группы пациентов. Не поддерживается инициация терапии и вторичная профилактика ПОАК для пациентов с нетройной позитивностью к аФЛ. There is insufficient evidence to make strict recommendations for this group of patients. Initiation of DOACs for treatment and secondary prophylaxis is not supported for patients with non-triple positive APS. Пациентам, находящимся на терапии ПОАК, можно продолжить ПОАК или переключиться на АВК после обсуждения с пациентом анамнеза, течения заболевания и приверженности терапии и предшествующего опыта. Пациентам, не желающим переключиться с ПОАК на АВК, продолжение терапии ПОАК предпочтительнее отмены антикоагуляции Patients who are already on a DOAC may continue or switch to a VKA after discussion with the patient taking into account their clinical history, adherence and previous experience. For patients who do not wish to switch from DOAC to a VKA, continuation of DOAC therapy is over no anticoagulation.	II (C)
2020 Международное общество по тромбозу и гемостазу International Society on Thrombosis and Haemostasis	Рекомендуется лечение тромботического АФС среди пациентов без факторов высокого риска (тройная позитивность, артериальные тромбозы, микрососудистый тромбоз и органное вовлечение, клапанная болезнь сердца согласно критериям Сидней). АВК следует использовать вместо ПОАК. Treatment of thrombotic APS among patients without high-risk factors is recommended (triple positivity, arterial thrombosis, microvascular thrombosis and organ involvement, valvular heart disease according to the Sydney criteria). VKA should be used instead of DOAC. ПОАК не рекомендуется использовать пациентам с АФС с рецидивирующими тромбозами при терапевтической интенсивности АВК. В этом случае другие терапевтические опции включают повышенные уровни целевого МНО, терапевтические дозы НМГ или добавление антитромбоцитарных препаратов. DOAC is not recommended for use in patients with APS with recurrent thrombosis on the therapeutic intensity VKA. In this circumstance, other options may include an increased target INR range, treatment dose LMWH, or the addition of antiplatelet therapy. Рекомендуется применение ПОАК для пациентов, не приверженных к терапии АВК. В этом случае возможно обучение пациента приверженности к АВК с частым мониторингом МНО. DOACs should not be used in APS patients who are non-adherent to VKA. In this circumstance, other options may include education on adherence to VKA treatment along with frequent INR testing. При моно- и двойной позитивности пациентов с АФС с отсутствием факторов высокого риска могут использоваться ПОАК при хорошей комплаентности на несколько месяцев после первого эпизода ВТЭ, рекомендуется обсуждение с пациентом возможных рисков с совместным принятием решений и пересмотром целесообразности лечения ПОАК. In single or double positive non-“high risk” APS patients who have been on DOACs with good adherence for several months for a first episode of VTE, a discussion with the Patient of options including perceived risks and uncertainties, in the spirit of shared decision-making and review of whether continued treatment with a DOC is appropriate. При моно- и двойной позитивности пациентов без факторов высокого риска с единичным предшествующим ВТЭ необходимо рассмотреть назначение АВК в стандартном режиме до назначения ПОАК In single or double positive non-“high risk” APS patients with a single prior VTE requiring standard-intensity VKA, with allergy or intolerance to VKA or erratic INRs despite patient adherence, it's suggested that alternative VKAs if available, should be considered prior to consideration of a DOAC	

Окончание таблицы
End of table

Год выпуска и авторство рекомендаций Year of release and authorship of guidelines	Рекомендации The recommendations	Уровень доказательности* The level of evidence*
2019 Европейская антиревматическая лига European League Against Rheumatism	Пациенты с установленным АФС и первым венозным тромбозом. <i>Patients with definite APS and first venous thrombosis.</i>	1b/1 (B)
	Не следует использовать ривароксабан пациентам с тройной аФЛ-позитивностью из-за высокого риска рецидивов. <i>Rivaroxaban should not be used in patients with triple Apl positivity due to the high risk of recurrence events.</i>	
	ПОАК могут быть рассмотрены при невозможности достижения целевого МНО несмотря на приверженность к терапии АВК или при противопоказаниях к АВК (аллергия/непереносимость АВК). <i>DOAC could be considered in patients not able to achieve a target INR despite good adherence to VKA therapy or those with contraindications to VKA (e.g. allergy or intolerance to VKA).</i>	5 (D)
	Ривароксабан не следует назначать пациентам при тройной позитивности и артериальных тромбозах. <i>Rivaroxaban should not be used in patients with triple aPL positivity and arterial thrombosis.</i>	1b/1 (B)
	ПОАК не рекомендуются пациентам с установленным АФС и артериальными тромбозами в связи с риском рецидивирующих тромбозов <i>DOAC is not recommended for patients with definite APS and arterial thrombosis due to the risk of recurrent thrombosis</i>	5/5 (D)

*Цифры обозначают уровень доказательности результатов научных исследований, буквы — уровень доказательности принятых рекомендаций.

*The numbers indicate the level of evidence of scientific research results, the letters indicate the level of evidence of accepted recommendations.

Примечание. АВК — антагонист витамина К, АФС — антифосфолипидный синдром, аФЛ — антифосфолипидное антитело, ВТЭ — венозная тромбоэмболия, МНО — международное нормализованное отношение, НМГ — низкомолекулярный гепарин, ПОАК — прямой оральный антикоагулянт, ТГВ — тромбоз глубоких вен, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии.

Note. VKA — the vitamin K antagonist, APS — antiphospholipid syndrome, aPL — antiphospholipid antibodies, VTE — venous thromboembolism, INR — international normalized relations, LMH — low molecular weight heparin, DOAC — direct oral anticoagulant, DVT — deep vein thrombosis, PE — pulmonary embolism.

варианте АФС при использовании пероральных антикоагулянтов требуется переключение на терапевтические дозы НМГ до 6-й недели беременности во избежание эмбриотоксического действия. Беременным женщинам с акушерским вариантом АФС показана АСК и/или профилактические дозы НМГ на весь период гестации.

Принятие решения об интенсивности и продолжительности анти тромботической профилактики в ситуациях высокого риска является сложной задачей в связи с отсутствием опций для стратификации риска. Выбор оптимального антикоагулянта осуществляется индивидуально после тщательной оценки клинических характеристик и лабораторных параметров пациента.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Miyakis S., Lockshin M.D., Atsumi T. et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006;4(2):295–306. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x
- Keeling D., Mackie I., Moore G.W. et al. Guidelines on the investigation and management of antiphospholipid syndrome. *Br J Haematol* 2012;157(1):47–58. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2012.09037.x
- Tripodi A., de Groot P.G., Pengo V. Antiphospholipid syndrome: laboratory detection, mechanisms of action and treatment. *J Intern Med* 2011;270(2):110–22. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2011.02362.x
- Koval N., Alves M., Plcido R. et al. Direct oral anticoagulants versus vitamin K antagonists in patients with antiphospholipid syndrome: systematic review and meta-analysis. *RMD Open* 2021;7(2):e001678. DOI: 10.1136/rmdopen-2021-001678
- Otomo K., Atsumi T., Amengual O. et al. Efficacy of the antiphospholipid score for the diagnosis of antiphospholipid syndrome and its predictive value for thrombotic events. *Arthritis Rheumatol* 2012;64(2):504–12. DOI: 10.1002/art.33340
- Sciascia S., Sanna G., Murru V. et al. GAPSS: The global antiphospholipid syndrome score. *Rheumatology (Oxford)* 2013;52(8):1397–403. DOI: 10.1093/rheumatology/kes388
- Tektonidou M.G., Laskari K., Panagiotakos D.B. et al. Risk factors for thrombosis and primary thrombosis prevention in patients with systemic lupus erythematosus with or without antiphospholipid antibodies. *Arthritis Care Res* 2009;61(1):29–36. DOI: 10.1002/art.24232

8. Amengual O., Fujita D., Ota E. et al. Primary prophylaxis to prevent obstetric complications in asymptomatic women with antiphospholipid antibodies: a systematic review. *Lupus* 2015;24(11):1135–42. DOI: 10.1177/0961203315578765
9. Tektonidou M.G., Andreoli L., Limper M. et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Ann Rheum Dis* 2019;78(10):1296–304. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-215213
10. Bates S.M., Middeldorp S., Rodger M. et al. Guidance for the treatment and prevention of obstetric-associated venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis* 2016;41(1):92–128. DOI: 10.1007/s11239-015-1309-0
11. Cassia M.A., Alberici F. Prevention of arterial thrombosis recurrence in anti-phospholipid syndrome: Are anti-platelets the answer? *Rheumatology (Oxford)* 2019;58(6):935–6. DOI: 10.1093/rheumatology/key407
12. Søgaard M., Skjøth F., Nielsen P.B. et al. First trimester anticoagulant exposure and adverse pregnancy outcomes in women with preconceptual venous thromboembolism: a nationwide cohort study. *Am J Med* 2022;135(4):493–502.e5. DOI: 10.1016/j.amjmed.2021.10.023
13. Yarrington C.D., Valente A.M., Economy K.E. Cardiovascular management in pregnancy. *Circulation* 2015;132(14):1354–64. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.003902
14. Konstantinides S.V., Meyer G., Becattini C. et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European respiratory society (ERS). *Eur Heart J* 2020;41(4):543–603. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz405
15. Tektonidou M.G., Andreoli L., Limper M. et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Ann Rheum Dis* 2019;78(10):1296–304. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-215213
16. Crowther M., Ginsberg J.S., Julian J. et al. A comparison of two intensities of warfarin for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid antibody syndrome. *N Engl J Med* 2003;349(26):1133–8. DOI: 10.1056/NEJMoa035241
17. Finazzi G., Marchioli R., Brancaccio V. et al. A randomized clinical trial of high-intensity warfarin vs. conventional antithrombotic therapy for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid syndrome (WAPS). *J Thromb Haemost* 2005;3(5):848–53. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2005.01340.x
18. Levine S.R., Brey R.L., Tilley B.C. et al. Antiphospholipid antibodies and subsequent thrombo-occlusive events in patients with ischemic stroke. *JAMA* 2004;291(5):576–84. DOI: 10.1001/jama.291.5.576
19. Cervera R., Serrano R., Pons-Estel G.J. et al. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 10-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients. *Ann Rheum Dis* 2015;74(6):1011–8. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204838
20. Wu X., Cao S., Yu B., He T. Comparing the efficacy and safety of direct oral anticoagulants *versus* vitamin K antagonists in patients with antiphospholipid syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2022;33(7):389–401. DOI: 10.1097/MBC.0000000000001153
21. Cohen H., Hunt B.J., Efthymiou M. et al. 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. *Lancet Haematol* 2016;3(9):e426–36. DOI: 10.1016/S2352-3026(16)30079-5
22. Martinelli I., Abbattista M., Bucciarelli P. et al. Recurrent thrombosis in patients with antiphospholipid antibodies treated with vitamin K antagonists or rivaroxaban. *Haematologica* 2018;103(7):e315–7. DOI: 10.3324/haematol.2017.185132
23. Pengo V., Denas G., Zoppellaro G. et al. Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. *Blood* 2018;132(13):1365–71. DOI: 10.1182/blood-2018-04-848333
24. Pengo V., Hoxha A., Andreoli L. et al. Trial of Rivaroxaban in AntiPhospholipid Syndrome (TRAPS): two-year outcomes after the study closure. *J Thromb Haemost* 2021;19(2):531–5. DOI: 10.1111/jth.15158
25. Woller S.C., Stevens S.M., Kaplan D. et al. Apixaban compared with warfarin to prevent thrombosis in thrombotic antiphospholipid syndrome: A randomized trial. *Blood Adv* 2022;6(6):1661–70. DOI: 10.1182/bloodadvances.2021005808
26. Perzborn E., Strassburger J., Wilmen A. et al. *In vitro* and *in vivo* studies of the novel antithrombotic agent BAY 59-7939 – an oral, direct Factor Xa inhibitor. *J Thromb Haemost* 2005;3(3):514–21. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2005.01166.x
27. Pengo V., Denas G., Zoppellaro G. et al. Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. *Blood* 2018;132(13):1365–71. DOI: 10.1182/blood-2018-04-848333
28. Zuily S., Cohen H., Isenberg D. et al. Use of direct oral anticoagulants in patients with thrombotic antiphospholipid syndrome: guidance from the scientific and standardization committee of the international society on thrombosis and haemostasis. *J Thromb Haemost* 2020;18(9):2126–37. DOI: 10.1111/jth.14935
29. Beyer-Westendorf J., Tittel L., Bistervels I. et al. Safety of direct oral anticoagulant exposure during pregnancy: a retrospective cohort study. *Lancet Haematol* 2020;7(12):e884–91. DOI: 10.1016/S2352-3026(20)30327-6
30. Bala M.M., Celinska-Lowenhoff M., Szot W. et al. Antiplatelet and anticoagulant agents for secondary prevention of stroke and other thromboembolic events in people with antiphospholipid syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;10(10):CD012169. DOI: 10.1002/14651858.CD012169.pub3
31. Ortel T.L., Neumann I., Ageno W. et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood Adv* 2020;4(19):4693–738. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020001830
32. McCormack T., Harrisings M.C., Horner D. et al. Venous thromboembolism in adults: summary of updated NICE guidance on diagnosis, management, and thrombophilia testing. *BMJ* 2020;369:m1565. DOI: 10.1136/bmj.m1565
33. Zuily S., Cohen H., Isenberg D. et al. Use of direct oral anticoagulants in patients with thrombotic antiphospholipid syndrome: guidance from the scientific and standardization committee of the international society on thrombosis and haemostasis. *J Thromb Haemost* 2020;18(9):2126–37. DOI: 10.1111/jth.14935
34. Testa S., Legnani C., Antonucci E. et al. Drug levels and bleeding complications in atrial fibrillation patients treated with direct oral anticoagulants. *J Thromb Haemost* 2019;17(7):1064–72. DOI: 10.1111/jth.14457
35. Testa S., Paoletti O., Legnani C. et al. Low drug levels and thrombotic complications in high-risk atrial fibrillation patients treated with direct oral anticoagulants. *J Thromb Haemost* 2018;16(5):842–8. DOI: 10.1111/jth.14001
36. Pastori D., Menichelli D., Cammisotto V. et al. Use of direct oral anticoagulants in patients with antiphospholipid syndrome: a systematic review and comparison of the international guidelines. *Front Cardiovasc Med* 2021;8:715878. DOI: 10.3389/fcvm.2021.715878

Вклад авторов

А.А. Клименко: анализ и интерпретация данных, руководство и научное редактирование рукописи, утверждение финального варианта статьи;

Н.А. Шостак: руководство и научное редактирование рукописи, утверждение финального варианта статьи;

А.С. Гаффарова: анализ литературы, написание рукописи, анализ и интерпретация данных.

Authors' contributions

A.A. Klimenko: data analysis and interpretation, management and scientific editing of the text, approval of the final version of the article;

N.A. Shostak: management and scientific editing of the text, approval of the final version of the article;

A.S. Gaffarova: search for literary sources, writing the text, data analysis and interpretation.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.А. Клименко / A.A. Klimenko: <https://orcid.org/0000-0002-7410-9784>

Н.А. Шостак / N.A. Shostak: <https://orcid.org/0000-0003-4669-1006>

А.С. Гаффарова / A.S. Gaffarova: <https://orcid.org/0000-0001-8757-9585>

Конфликт интересов. Н.А. Шостак является главным редактором журнала «Клиницист» с 2006 г., но не имеет отношения к решению о публикации статьи. Статья прошла принятую в журнале процедуру рецензирования. А.А. Клименко является заместителем главного редактора журнала «Клиницист» с 2023 г., но не имеет отношения к решению о публикации статьи. Об иных конфликтах интересов авторы не заявляли.

Conflict of interests. Shostak N.A. has been the editor-in-chief of the journal Clinician since 2006 but was not involved in the decision to publish the article. The article passed the journal's peer review procedure. Klimenko A.A. has been deputy editor-in-chief of the journal Clinician since 2023 but was not involved in the decision to publish the article. The article passed the journal's peer review procedure. The authors declared no other conflicts of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.