

**Борис А.М., Савченко М.А.**  
**СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ**  
**ТЕРАПИИ ПРИ ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЯХ**

*УО «Белорусский государственный медицинский университет»*

*2-я кафедра внутренних болезней*

Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) и тромбоз глубоких вен (ТГВ) являются клиническими вариантами венозной тромбоэмболии, которая по своей распространенности занимает третье место среди сердечно-сосудистых заболеваний после ИБС и острых нарушений мозгового кровообращения. Ежегодная частота возникновения венозных тромбоэмболий составляет 100-200 на 100 000 населения [2]. Актуальность проблемы ТЭЛА, кроме значительной распространенности, обусловлена также объективными трудностями её диагностики и высокой летальностью, которая может достигать 30%. По данным одного из исследований среди 95% пациентов, умерших от ТЭЛА, 34% умирали внезапно, и только у 7% заболевание было диагностировано при жизни [3]. Своевременное и эффективное лечение венозных тромбоэмболий позволяет снизить уровень смертности до 10%.

Центральное место в ведении пациентов с венозными тромбоэмболиями занимает антикоагулянтная терапия, которая позволяет проводить профилактику летальных случаев, а также рецидивов симптомной или фатальной ТЭЛА. Лечение должно начинаться даже при подозрении на развитие тромбоэмболии, а диагностические процедуры проводятся на фоне проводимой терапии. Стандартная длительность приема антикоагулянтов составляет не менее 3 месяцев. Как правило, лечение начинают с назначения парентеральных антикоагулянтов (внутривенный нефракционированный гепарин (НФГ), подкожный низкомолекулярный гепарин (НМГ) или подкожный фондапаринукс). У больных со средним или низким риском смерти рекомендуется начать терапию НМГ или фондапаринуксом. Одновременно с парентеральными антикоагулянтами начинают лечение антагонистами витамина К (варфарином) с подбором адекватной дозы препарата под контролем целевого международного нормализованного отношения (МНО) в пределах 2,0-3,0. Парентеральное введение препаратов прекращается только при удержании МНО в целевом диапазоне в течение 24 часов, но не раньше, чем через 5 дней после назначения варфарина. В качестве альтернативы антагонистам витамина К применяют новые антикоагулянты: дабигатран, эдоксабан, апиксабан, ривароксабан. Последние два препарата могут назначаться в качестве стартовой терапии вместо НФГ, НМГ или фондапаринукса.

### **Тромболизис**

Тромболитическая терапия быстро устраняет обструкцию сосудов и может оказывать благоприятное воздействие на параметры гемодинамики. Она является методом выбора в лечении пациентов с кардиогенным шоком и/или устойчивой артериальной гипотензией, которые являются маркерами высоким риска смерти при ТЭЛА [5].

Наибольший эффект наблюдается при начале лечения в течение 48 часов от возникновения симптомов заболевания, однако тромболитическая терапия может быть полезна и в более поздние сроки (когда симптомы сохраняются в течение 6-14 дней). Следует помнить, что противопоказания к проведению тромболитической терапии, считающиеся абсолютными при остром инфаркте миокарда (хирургическая операция в течение предшествующих 3 недель или желудочно-кишечное кровотечение в течение последнего месяца), могут стать относительными у пациентов с ТЭЛА и высоким риском смерти.

Тромболитическая терапия не рекомендуется для большинства пациентов с венозными эмболиями и нормальными показателями гемодинамики, однако возможность её применения необходимо рассматривать для отдельных пациентов с ТЭЛА со средним риском после тщательного взвешивания риска кровотечений.

В качестве тромболитиков применяют урокиназу, стрептокиназу или рекомбинантный тканевой активатор плазминогена (rtPA), которые имеют одинаковую доказанную эффективность. Схемы тромболитической терапии стрептокиназой, урокиназой и rtPA представлены в табл. 1.

Таблица 1- Схемы тромболитической терапии при тромбозах легочной артерии

<b>Тромболитик</b>	<b>Рекомендуемые схемы применения</b>
Стрептокиназа	250.000 МЕ в качестве дозы насыщения в течение 30 минут, затем 100.000 МЕ/ч в течение 12-24 ч Ускоренная схема: 1,5 миллиона МЕ в течение 2 часов
Урокиназа	4400 МЕ/кг в качестве дозы насыщения в течение 10 минут, затем 4400 МЕ/кг/ч в течение 12-24 ч Ускоренная схема: 3 миллиона МЕ в течение 2 часов
rtPA	100 мг в течение 2 часов или 0,6 мг/кг в течение 15 минут (максимальная доза – 50 мг)

Одновременно со стрептокиназой или урокиназой не рекомендуется проводить инфузию гепарина, однако во время инфузии альтеплазы вводить НФГ можно. Важно помнить, что НМГ и фондапаринукс нельзя рекомендовать при ТЭЛА с высоким риском и нестабильной гемодинамикой, поскольку такие пациенты были исключены из рандомизированных исследований, в которых изучалась эффективность и безопасность этих лекарственных препаратов. У таких пациентов должен применяться только НФГ, доза которого определяется по весу из расчета 80 ЕД/кг или 5000 ЕД в виде болюсной инъекции, затем проводят инфузию со скоростью 18 ЕД/кг/час или 1300 ЕД/час. НФГ вводят под контролем АЧТВ, которое должно быть в 1,5-2,5 раза выше нормы. АЧТВ необходимо определять через 4-6 часов после болюсной инъекции НФГ, а затем через 3 часа после каждой корректировки дозы, либо один раз в день при достижении целевой терапевтической дозы [1].

Большинство исследований демонстрируют эффективность тромболитической терапии в разрешении рентгенологических и гемодинамических нарушений в течение первых 24 часов, однако это преимущество исчезает через 7 дней после лечения. Контролируемые клинические испытания не продемонстрировали преимуществ в плане

сокращения смертности или раннего исчезновения симптомов по сравнению с гепарином. Тем не менее, большой ретроспективный анализ показывает, что использование тромболитической терапии на фоне антикоагулянтной терапии НФГ у пациентов с ТЭЛА и нестабильной гемодинамикой может привести к снижению смертности по сравнению с антикоагулянтной терапией без тромболитика [5]. Мета-анализ 16 рандомизированных исследований, сравнивающих тромболитическую терапию с антикоагулянтной терапией у больных с легочной эмболией (включались и гемодинамически стабильные пациенты с дисфункцией правого желудочка), продемонстрировал, что тромболитическая терапия, по сравнению со стандартной антикоагулянтной терапией, приводит к снижению смертности на 47%, но увеличивает риск кровотечений в 2,7 раза. Было установлено, что риск крупных кровотечений существенно не увеличивается у пациентов моложе 65 лет, в то время как в подгруппе пациентов старше 65 лет он растет более чем в три раза. Проведение тромболитика ассоциировалось с высоким риском внутричерепного кровоизлияния и более низким риском рецидива легочной эмболии [6]. Именно поэтому начальная терапия с применением тромболитика и внутривенного введения НФГ должна проводиться только у пациентов с ТЭЛА высокого риска смерти (с шоком или гипотензией, класс рекомендаций I).

#### **Антикоагулянтная терапия**

В соответствии с современными рекомендациями, большинство пациентов с ТЭЛА промежуточного и низкого риска должны получать НМГ или фондапаринукс вместо НФГ (табл. 2). Возможность применения НФГ необходимо рассмотреть у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью, в случае проведения тромболитической терапии, а также при планировании хирургических вмешательств (учитывают короткий период полувыведения НФГ) [4].

НМГ имеют много преимуществ по сравнению с НФГ: не требуется лабораторный мониторинг АЧТВ, фиксированные дозы могут быть введены путем подкожных инъекций, препараты имеют большую биодоступность и продолжительность антикоагулянтного эффекта. Сравнительные испытания НМГ и НФГ демонстрируют, по крайней мере, идентичную эффективность и безопасность обеих групп антикоагулянтов по числу рецидивов венозных эмболий, кровотечений и смертности. К преимуществу НМГ можно отнести также их безопасность при введении в амбулаторных условиях [7]. Выбор между фондапаринуксом и НМГ должен основываться на их доступности и стоимости.

Таблица 2 - Подкожные схемы введения низкомолекулярных гепаринов и фондапаринукса, рекомендуемые для лечения тромбоэмболии легочной артерии

<b>Антикоагулянт</b>	<b>Доза</b>	<b>Интервал введения</b>
Эноксапарин	1,0 мг/кг	Каждые 12 ч
	или 1,5 мг/кг	Один раз в день
Фондапаринукс	5 мг (масса тела < 50 кг) 7,5 мг (масса тела 50-100 кг) 10 мг (масса тела > 100 кг)	Один раз в день

Дальтепарин рекомендован для длительного лечения симптомных венозных тромбозов (проксимальный тромбоз глубоких вен и/или ТЭЛА) у больных с раком с первоначальной дозой 200 ЕД/кг п/к один раз в день. Инъекция эноксапарина один раз в день с дозой 1,5 мг/кг рекомендована для стационарного лечения ТЭЛА в США и в некоторых европейских странах [1].

Стандартная антикоагулянтная терапия при венозных тромбозах включает назначение парентеральных антикоагулянтов (внутривенный НФГ, подкожный НМГ или подкожный фондапаринукс). У больных со средним или низким риском смерти рекомендуется начать терапию НМГ или фондапаринуксом. Одновременно с парентеральными антикоагулянтами назначают варфарин с подбором адекватной дозы препарата под контролем целевого МНО в пределах 2,0-3,0. Парентеральное введение препаратов прекращается только при удержании МНО в целевом диапазоне в течение 24 часов, но не раньше, чем через 5 дней после назначения варфарина.

Основной целью проводимого лечения является профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА в отдаленном периоде. Механизм действия варфарина реализуется через подавление синтеза гепатоцитами факторов свертывания протромбинового комплекса (II, VII, IX и X). Уровень VII фактора, имеющего самый короткий период полувыведения, начинает падать в крови уже через несколько часов после приема первой дозы. Однако с учетом периодов полувыведения протромбина, факторов IX и X, которые составляют 3-4, 1 и 2 дня соответственно, стойкий антитромботический эффект можно ожидать только через 3-5 дней после начала лечения (независимо от начальной дозировки и препарата). Этот факт объясняет отказ от применения ударных доз антикоагулянтов в связи с отсутствием их преимуществ перед низкими стартовыми дозами и высоким риском геморрагических осложнений. После того, как доза варфарина подобрана, определение МНО проводится сначала через 1-2 недели, а затем – 1 раз в месяц.

### **Применение новых оральных антикоагулянтов**

До недавнего времени основными оральными антикоагулянтами, применяемыми при венозных эмболиях, были препараты из группы антагонистов витамина К (АВК), например, варфарин. Взаимодействие АВК со многими продуктами и препаратами, необходимость частого мониторинга уровня МНО и сложности в удержании его целевого диапазона ограничивают применение АВК в клинической практике. В последние годы получены доказательства эффективности новых оральных антикоагулянтов, которые стали альтернативой антагонистам витамина К в лечении ТГВ и ТЭЛА с целью снижения риска повторных эпизодов венозных тромбозов. К новым антикоагулянтам, применяемым при венозных тромбозах, относят прямые ингибиторы тромбина (дабигатран) и ингибиторы фактора Ха (ривароксабан, апиксабан, эдоксабан).

Ривароксабан (Ксарелто®) является оральным ингибитором фактора Ха, который в ноябре 2012 года был одобрен FDA для лечения ТГВ и ТЭЛА с целью снижения риска повторных эпизодов венозных тромбозов. В ЕС данное показание для применения ривароксабана у взрослых было одобрено уже в декабре 2011 года. По результатам исследований, включающих в сумме 9478 пациентов с венозными тромбозами, ривароксабан не уступал по эффективности и имел удовлетворительный профиль безопасности по сравнению со стандартной терапией (эноксапарин с последующим переходом на прием варфарина). Назначение ривароксабана было связано с меньшим риском кровотечений, особенно у пациентов с умеренной почечной недостаточностью и у пожилых [8, 9]. Ривароксабан при венозных тромбозах назначают внутрь в дозе 15 мг два раза в день в течение 3 недель, затем – 20 мг в день.

Апиксабан для лечения венозных тромбозов был одобрен в августе 2014 года по результатам исследования AMPLIFY, которое продемонстрировало преимущество препарата по сравнению со стандартной терапией (эноксапарин с последующим переходом на прием варфарина). Применение апиксабана привело к снижению риска комбинированной конечной точки, включающей симптомные венозные тромбозы и связанные с ними случаи смерти, на 16% [10, 11]. При венозных тромбозах препарат назначают внутрь по 10 мг два раза в день в течение 7 дней, затем – 5 мг дважды в день. Ривароксабан и апиксабан могут применяться в качестве стартовой терапии вместо НФГ, НМГ или фондапаринукса.

Дабигатран (Прадакса®) для лечения ТГВ и ТЭЛА был одобрен FDA в 2014 году после оценки результатов исследований RE-COVER и RE-COVER-2. В данных испытаниях пациенты, получающие в качестве стартовой терапии парентеральные антикоагулянты (НФГ или НМГ) в течение 5-10 дней, в последующем были рандомизированы для приема варфарина или дабигатрана. По результатам исследований дабигатран не уступал варфарину, но реже вызывал развитие кровотечений [12]. Дабигатран назначают внутрь в дозе 150 мг два раза в день или 110 мг два раза в день для пациентов, принимающих верапамил, или старше 80 лет.

Эдоксабан (Савайса®) был одобрен FDA в январе 2015 года для лечения венозных тромбозов у пациентов, которым изначально в течение 5-10 дней вводили парентеральные антикоагулянты. Эдоксабан по своей эффективности не уступал стандартной терапии варфарином, но значительно реже вызывал кровотечения, в том числе у пациентов с тяжелой легочной эмболией [13].

Новые пероральные антикоагулянты (дабигатран, ривароксабана и апиксабан) не рекомендуются больным с тяжелой почечной недостаточностью. На фоне приема препаратов ежегодно или по показаниям оценивается уровень гемоглобина, а также функция печени и почек. Функциональное состояние почек контролируют каждые 6 месяцев у пациентов в возрасте старше 75 лет, при клиренсе креатинина (CrCl) 30-60 мл/мин, при весе пациента менее 60 кг и у всех лиц, принимающих дабигатран (выводится преимущественно почками). При клиренсе креатинина 15-30 мл/мин функция

почек оценивается каждые 3 месяца. Пациент должен обеспечить ежедневный прием препарата в назначенной дозе, не прерывать прием антикоагулянта и не принимать другие препараты без консультации с врачом. Крайне важно объяснить пациенту необходимость информирования хирургов, стоматологов и врачей других специальностей о приеме антикоагулянта.

Новые оральные антикоагулянты не требуют рутинного контроля степени гипокоагуляции для зарегистрированных показаний к их применению. Ни доза, ни интервалы дозирования не должны меняться при изменении лабораторных параметров коагуляции. Однако количественная оценка препарата в крови и определение антикоагулянтного эффекта могут быть необходимы при тяжелом кровотечении, тромбоэмболическом событии, потребности в срочной хирургической операции, при почечной или печеночной недостаточности, в случае потенциальных взаимодействий препарата с другими лекарствами или подозрении на передозировку.

Прием пищи существенно не влияет на всасывание дабигатрана и апиксабана, поэтому эти препараты можно принимать независимо от приема пищи. Однако еда оказывает существенное влияние на всасывание (увеличивается на 39%) и биодоступность (достигает 100%) ривароксабана, и его рекомендуют принимать во время еды. Применение антисекреторных препаратов несколько уменьшает биодоступность дабигатрана без снижения его клинической эффективности.

Стоимость лечения на месяц зарегистрированными в РФ дабигатраном и ривароксабаном составляет около 100 долларов США.

#### **Тактика при смене антикоагулянтов**

Основной задачей при переходе с одного антикоагулянта на другой является минимизация риска кровотечений и тромботических осложнений. Переход с варфарина на НОАК осуществляется при снижении МНО менее 2,0. При МНО 2,0-2,5 новый антикоагулянт назначается, как правило, на следующий день. Учитывая короткий период полувыведения внутривенного нефракционированного гепарина, НОАК можно принимать спустя три часа после отмены гепарина. Однако при наличии почечной недостаточности необходимо учитывать, что период полувыведения гепарина может увеличиваться. При переходе с низкомолекулярных гепаринов новые оральные антикоагулянты назначают вместо очередной инъекции препарата. Переход с НОАК на варфарин может занимать 5-10 дней, прежде чем МНО достигнет терапевтического диапазона, поэтому в течение этого времени два антикоагулянта принимают вместе. Учитывая, что прием ингибиторов фактора Ха может увеличивать МНО, целесообразно определение этого показателя спустя 24 часа после отмены препарата. При переходе с новых оральных антикоагулянтов на парентеральные (нефракционированный и низкомолекулярные гепарины) введение препаратов начинают вместо приема очередной дозы орального антикоагулянта.

#### **Продолжительность антикоагулянтной терапии**

При наличии у пациента с ТЭЛА или ТГВ обратимых факторов риска эмболий (иммобилизация, хирургические операции, травмы, эстрогенная терапия, беременность и др.) лечение с применением оральных антикоагулянтов (ОАК) должно проводиться в течение трех месяцев. При условии, что обратимый фактор риска устранен, лечение продолжительностью более 3 месяцев не рекомендуется.

По результатам двух исследований, сравнивающих эффективность антикоагулянтной терапии в течение 3 и 6 месяцев, у пациентов с неспровоцированной (идиопатической) венозной тромбозной эмболией никакой разницы в риске рецидивов эмболий получено не было. В соответствии с современными рекомендациями данная категория больных должна получать ОАК, по крайней мере, в течение 3 месяцев [14,15]. Необходимость продления длительности антикоагулянтной терапии должна оцениваться, прежде всего, у пациентов с более высоким отдаленным риском рецидивов венозных тромбозов: при наличии антифосфолипидного синдрома, наследственной тромбофилии, одного или более предшествующих эпизодов тромбозов. При определении продолжительности лечения, кроме риска рецидива, оценивается риск кровотечения. Факторами риска развития кровотечения на фоне антикоагулянтной терапии являются:

- старческий возраст, особенно более 75 лет;
- желудочно-кишечное кровотечение в анамнезе, особенно, если оно не связано с обратимой причиной;
- некардиоэмболический инсульт в анамнезе;
- хроническое заболевание почек или печени;
- сопутствующая антитромбоцитарная терапия (по возможности следует избегать);
- неадекватный мониторинг антикоагулянтной терапии [1].

У пациентов со вторым эпизодом неспровоцированной венозной тромбозной эмболии и низким или умеренным риском кровотечений рекомендуется длительная терапия ОАК. При наличии у данной категории пациентов высокого риска кровотечений предпочтение отдается трехмесячной антикоагулянтной терапии. Длительная терапия ОАК показана также пациентам с дефицитом антитромбина III, протеина S и C, Лейденской мутацией фактора V, а также при антифосфолипидном синдроме. Бессрочное лечение рекомендуется пациентам с рецидивирующей неспровоцированной ТЭЛА и может быть рассмотрено у пациентов с первой неспровоцированной ТЭЛА и низким риском кровотечения.

### **Антикоагулянтная терапия при онкологических заболеваниях**

Риск тромбоза среди пациентов с раком приблизительно в 4 раза выше, чем в популяции в целом, и возрастает в 6,7 раз при проведении химиотерапии [1].

На фоне онкологических заболеваний рецидивы тромбозных осложнений и крупные кровотечения в процессе антикоагулянтной терапии встречаются чаще. При

лечении ТЭЛА у онкологических пациентов предпочтение отдается НМГ, которые применяют в течение первых 3-6 месяцев (дальтепарин с первоначальной дозой 200 ЕД/кг п/к один раз в день). После этого периода антикоагулянтную терапию ОАК или НМГ следует продолжать бессрочно, или до момента, когда рак будет считаться излеченным. При назначении оральных антикоагулянтов предпочтение отдается варфарину [1, 4].

### **Хирургическая или чрескожная катетерная эмболэктомия**

Хирургическая или чрескожная катетерная эмболэктомия рекомендуется пациентам с массивной ТЭЛА при наличии противопоказаний к тромболизису или при неудачной тромболитической терапии (класс рекомендаций I). У пациентов с ТЭЛА промежуточного риска данные методы лечения могут применяться только при наличии клинических признаков неблагоприятного прогноза (ухудшение гемодинамики, развитие дыхательной недостаточности, тяжелой дисфункции правого желудочка). Хирургическая или чрескожная катетерная эмболэктомия не рекомендуется для лечения пациентов с низким риском смерти, без клинического ухудшения и значительной дисфункции правого желудочка [16].

### **Венозные фильтры**

Фильтры обычно имплантируют в инфраренальную позицию нижней полой вены (НПВ). Постоянные фильтры НПВ могут вызывать такие осложнения, как рецидив эпизодов ТГВ и развитие посттромботического синдрома. Рутинное использование кава-фильтров в дополнении к антикоагулянтной терапии у больных с острой ТЭЛА не рекомендуется. Идеальный кава-фильтр должен легко и безопасно устанавливаться с помощью чрескожной техники, быть биосовместимым, механически стабильным и способным улавливать эмболы, не вызывая окклюзии нижней полой вены [4]. Имплантацию кава-фильтра можно рассмотреть у пациентов с абсолютными противопоказаниями к антикоагулянтной терапии (недавняя операция, геморрагический инсульт, активное или недавнее кровотечение) или с рецидивом ТЭЛА на фоне адекватной терапии антикоагулянтами. У пациентов с показаниями для краткосрочной установки кава-фильтров (временные противопоказания для применения антикоагулянтов) целесообразно использовать извлекаемые фильтры. К назначению антикоагулянтов необходимо прибегнуть, как только будут устранены абсолютные противопоказания к их назначению (активное кровотечение, недавняя операция) [16].

### **Особенности антикоагулянтной терапии при беременности**

ТЭЛА является основной причиной смерти женщин в период беременности в развитых странах. Риск заболевания ТЭЛА возрастает в послеродовом периоде, особенно после операции кесарева сечения. Применение НФГ, НМГ и тромболизиса во время беременности является обоснованным, а отказ от лечения матери чаще всего приводит к гибели плода. Гепарины, как и стрептокиназа, не проходят через плаценту и в существенном количестве не выделяются с грудным молоком. Беременным с венозными тромбозами НМГ могут назначаться на весь период беременности. Назначение варфарина в таких случаях противопоказано, так как препарат проходит через плаценту и



в течение первого триместра увеличивает риск эмбриопатии, а в третьем триместре может привести к внутриутробному и неонатальному кровотечению, а также к отслойке плаценты. Не рекомендуется также назначение фондапаринукса, так как данные о его применении при беременности отсутствуют [17]. Женщины, перенесшие венозную тромбоэмболию во время беременности, до родов должны получать НФГ или НМГ, с последующим назначением варфарина в послеродовом периоде на срок не менее 6 недель. Общая продолжительность антикоагулянтной терапии должна составлять не менее 3 месяцев.

Таким образом, антитромботическая терапия занимает центральное место в лечении пациентов с венозными тромбоэмболиями и, при своевременном и адекватном назначении, может существенно улучшить их прогноз.

### **Литература**

1. Диагностика и лечение острой тромбоэмболии легочной артерии: национальные рекомендации / подготовлены С.Г. Суджаевой, Ю.П. Островским, О.А. Суджаевой [и др.] – Минск.: Республиканский научно-практический центр «Кардиология», 2010–68 с.
2. Heit JA. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28 (3):370–372.
3. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, Arcelus JJ, Bergqvist D, Brecht JG, Greer IA, Heit JA, Hutchinson JL, Kakkar AK, Mottier D, Oger E, Samama MM, Spannagl M Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost* 2007;98(4):756–764
4. Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, Gutterman DD, Schunemann HJ for the American College of Chest Physicians Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis Panel. Executive Summary: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012;141(2 Suppl):7S-47S.
5. Stein PD, Matta F. Thrombolytic therapy in unstable patients with acute pulmonary embolism: saves lives but underused. *Am J Med* 2012;125(5):465-470.
6. Chatterjee S, Chakraborty A, Weinberg I, Kadakia M, Wilensky RL, Sardar P, et al. Thrombolysis for pulmonary embolism and risk of all-cause mortality, major bleeding, and intracranial hemorrhage: a meta-analysis. *JAMA* 2014;311(23):2414-2421
7. Aujesky D, Roy PM, Verschuren F, et al. Outpatient versus inpatient treatment for patients with acute pulmonary embolism: an international, open-label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet* 2011;378(9785):41-48.
8. Hughes S. Rivaroxaban Stands up to standard anticoagulation for VTE treatment. *Medscape Medical News* 2012; Accessed January 15, 2013.
9. Buller HR, on behalf of the EINSTEIN Investigators. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic venous thromboembolism: a pooled analysis of the EINSTEIN DVT and EINSTEIN PE studies [abstract 20]. Presented at: 54th Annual Meeting and Exposition of

the American Society of Hematology; December 8, 2012; Atlanta, Ga. Accessed January 15, 2013

10. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;369(9):799-808.

11. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;368(8):699-708

12. Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, Schellong S, Eriksson H, Mismetti P, et al. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation* 2014;129(7):764-772.

13. Büller HR, Décousus H, Grosso MA, Mercuri M, Middeldorp S, Prins MH, et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;369(15):1406-1415.

14. Campbell IA, Bentley DP, Prescott RJ, Routledge PA, Shetty HG, Williamson JJ. Anticoagulation for three versus six months in patients with deep vein thrombosis or pulmonary embolism, or both: randomised trial. *BMJ* 2007;334(7595):674-674.

15. Pinede L, Ninet J, Duhaut P, Chabaud S, Demolombe-Rague S, Durieu I, et al. Comparison of 3 and 6 months of oral anticoagulant therapy after a first episode of proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism and comparison of 6 and 12 weeks of therapy after isolated calf deep vein thrombosis. *Circulation* 2001;103(20):2453-2460.

16. Jaff MR, McMurtry MS, Archer SL, Cushman M, Goldenberg N, Goldhaber SZ, et al. Management of Massive and Submassive Pulmonary Embolism, Iliofemoral Deep Vein Thrombosis, and Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2011;123(16):1788-1830.

17. Romualdi E, Dentali F, Rancan E, Squizzato A, Steidl L, Middeldorp S, Ageno W. Anticoagulant therapy for venous thromboembolism during pregnancy: a systematic review and a meta-analysis of the literature. *J Thromb Haemost* 2013;11(2): 270–281.

**Варонько И.А.**

## **СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ОСТЕОАРТРОЗА**

*УО «Белорусский государственный медицинский университет»*

*2-я кафедра внутренних болезней*

Остеоартроз или остеоартрит (ОА) — хроническое прогрессирующее заболевание, характеризующееся медленной деградацией суставного хряща, деструктивными изменениями субхондральной кости с развитием краевых остеофитов, болевым синдромом и нарушением функции суставов.

Заболевание занимает первое место по частоте среди других ревматических болезней. Наиболее часто поражаются коленные суставы (около 10% населения старше 55 лет), при этом у 25% страдающих гонартрозом развивается инвалидизация.

Болевой синдром суставной локализации является одним из самых частых проявлений ОА, в том числе у пациентов молодого возраста, испытывающих повышенные физические нагрузки и занимающихся профессиональным спортом. Хронические травмы, воспалительный процесс с болевым синдромом часто являются причиной нарушения работоспособности и снижения качества жизни пациентов.

Многочисленные причины развития первичного ОА включают общие конституциональные факторы (возраст, женский пол, избыточная масса тела, аномалии развития костно-мышечной системы, нарушения осанки), наследственную предрасположенность, что подтверждается высоким индексом наследования заболевания (0,39–0,65 среди близнецов), неблагоприятные профессиональные факторы (тяжелый физический труд, вибрация и др.), травматизм (бытовые и спортивные травмы), дисгормональные нарушения и др.

*Основными клиническими симптомами* ОА коленных суставов являются боли механического характера, появляющиеся или усиливающиеся после физических нагрузок, скованность и ограничение движений, крепитация («хруст») при активных движениях в суставах, нередко наблюдается припухлость околосуставных тканей, реактивный синовит. По мере прогрессирования заболевания возможно развитие варусной или вальгусной деформации коленных суставов. Рентгенологическая картина характеризуется несимметричным сужением суставной щели, наличием краевых остеофитов и субхондральных кист, костным склерозом.

В основе *патогенеза* ОА лежит нарушение равновесия между анаболическими и катаболическими процессами, прежде всего в гиалиновом хряще и субхондральной кости. Известно, что основу суставного хряща составляют гидратированный внеклеточный матрикс и хондроциты. Основными компонентами внеклеточного матрикса являются вода, составляющая до 70% от общей массы хряща, протеогликаны (ПГ), коллагеновые волокна и неколлагеновые гликопротеины. ПГ являются одними из наиболее сложных биологических макромолекул. В хрящевой ткани они образуют протеогликановые агрегаты, состоящие из агрекана, связующего белка и гиалуроновой кислоты (ГК), которые соединяются с клеточной мембраной хондроцита посредством взаимодействия между ГК и поверхностными клеточными рецепторами, такими как анкорин и CD44-подобные рецепторы. Установлено, что около 200 молекул агрекана могут соединяться с одной молекулой ГК с образованием агрегата длиной до 8 мкм.

Свойства суставного хряща зависят от многих факторов: организации коллагеновых фибрилл, «качества» ПГ и состояния жидкой фазы. В этой связи структурные и композиционные изменения, развивающиеся вследствие дисбаланса между процессами синтеза и катаболизма, значительно влияют на свойства хряща. Так, при ОА наблюдается нарушение функционирования всех компонентов хрящевой ткани:

уменьшается размер молекул ГК, снижается концентрация ГК и ПГ, изменяется их состав и, как следствие, наступает обезвоживание хряща. При потере даже небольшого количества гликозаминогликанов устойчивость матрикса хряща к воздействию физических нагрузок снижается, и развиваются микроповреждения суставных поверхностей. В результате активации ферментов происходит разрушение агреканов, что ведет к их деградации и последующей эрозии хряща. Таким образом, потеря агреканов матриксом хряща — одно из первых патофизиологических изменений, развивающихся при ОА. Количество вновь синтезируемых молекул агрекана и связующих белков, способных образовывать агрегаты путем взаимодействия с ГК, значительно уменьшается с возрастом, и это во многом объясняет стремительное нарастание частоты ОА в старших возрастных группах.

Еще одним фактором, индуцирующим деградацию хряща, являются провоспалительные цитокины, особенно ИЛ-1 и ФНО- $\alpha$ , продуцируемые синовиоцитами и хондроцитами. При ОА повышено содержание и других интерлейкинов — ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-11, ИЛ-17, а также хемокинов, которые индуцируют высвобождение протеаз, угнетают синтез ПГ и коллагена хондроцитами и отвечают за повышенный синтез и экспрессию матричных металлопротеиназ (ММП).

Физиологическим ответом хондроцитов на повреждение внеклеточного матрикса является увеличение синтеза матричных компонентов, включая ПГ. Однако даже при активации этих процессов происходит значимая потеря ПГ в верхних слоях хряща, т. к. их гиперпродукция наблюдается только в средних и более глубоких слоях хрящевой ткани. Частично это можно компенсировать, судя по результатам экспериментальных работ, внутрисуставным введением ГК, которая способствует увеличению синтеза внеклеточных матричных белков, включая хондроитин сульфат и кератан сульфат.

### **Место препаратов гиалуроновой кислоты в лечении остеоартроза**

Современные методы терапии ОА позволяют достичь следующих целей: купирования болевого синдрома, улучшения функции пораженных суставов, а также предотвращения (замедления) прогрессирования заболевания.

Лекарственная терапия включает применение анальгетиков (парацетамола, трамадола, опиоидов), нестероидных противовоспалительных средств (неселективных и селективных ЦОГ-2 ингибиторов), блокирующих передачу болевого импульса за счет действия на синтез простагландинов или интерлейкинов, а также структурно-модифицирующих препаратов медленного действия, оказывающих симптоматический эффект и обладающих способностью модифицировать структуру хряща, — хондроитина сульфата, глюкозамина сульфата, диацереина, неомыляемых соединений авокадо/сои. Для внутрисуставного введения традиционно используют кортикостероиды и препараты ГК. Первые, помимо обезболивающего и выраженного противовоспалительного эффекта, способны обуславливать прогрессирование дегенеративно-дистрофического процесса в суставе, поэтому все более востребованными становятся препараты ГК, которые, помимо

противовоспалительного и обезболивающего действия, обладают структурно-модифицирующим эффектом и позволяют отодвигать сроки эндопротезирования.

Внедрение в клиническую практику препаратов ГК рассматривается как качественный скачок в лечении ОА коленных суставов.

Гиалуроновая кислота определяет вязко-эластические свойства синовиальной жидкости, которая выполняет функции смазки и «амортизатора». При этом поддержание оптимальных концентраций ГК в синовиальной жидкости предотвращает потерю ПГ суставным матриксом, а также инвазию активированных макрофагов в полость сустава. Установлено, что при острых и хронических воспалительных процессах в суставе размер молекул ГК уменьшается. Так в синовиальной жидкости больных гонартрозом концентрация ГК, гликозаминогликанов и кератансульфата ниже, чем у здоровых людей. Кроме того, в экспериментах на животных было продемонстрировано, что провоспалительные цитокины, в частности ИЛ-1 и ФНО $\alpha$ , стимулируют экспрессию гиалуронатсинтетазы, приводящей к фрагментации ГК и прогрессированию деструктивных изменений хряща.

Молекула ГК — это линейный гетерополисахарид, состоящий из регулярно чередующихся остатков D-глюкуроновой кислоты и N-ацетилглюкозамина. Гиалуроновая кислота может существовать в тканях в самых различных трехмерных вариантах — вытянутые цепи, расслабленные спирали, конденсированные стержневидные структуры, спирали типа «ожерелье перламутра», «скрепки». Эти цепочки связываются еще и в фибриллы, сети или стопки. Стабилизация таких цепей идет за счет термодинамических сил, растворителей и различных солей. Макромолекула ГК в растворе с большим разведением ведет себя как независимое тело, а в растворах с высокой концентрацией образует сетчатую структуру. Учитывая большую длину молекулы, в растворах она существует в свернутом состоянии, в виде клубков, и за счет своих химических свойств и ячеистой структуры удерживает воду.

Гиалуроновая кислота синтезируется гиалуронатсинтетазой, связанной с цитоплазматической мембраной клетки, и по мере увеличения цепи выводится через мембрану за пределы клетки в межклеточный матрикс. Гиалуронатсинтетаза представлена тремя формами, синтезирующими ГК различной молекулярной массы — от 100 000 до 10 000 000 Да. В результате в межклеточном матриксе формируется гелевая среда, удерживающая воду внутри клубков молекул ГК, что определяет физическое свойство этого компонента матрикса как сопротивление сжатию, тогда как другой компонент матрикса — коллагеновые волокна, наоборот, препятствуют расширению. При увеличении молекулярной массы ГК в синовиальной жидкости и в гиалиновом хряще продолжительность катаболизма ГК увеличивается.

Введение в пораженный сустав экзогенного гиалуронана может способствовать повышению синтеза эндогенной ГК, что было установлено в опытах по культивированию синовиальных фибробластов, полученных от больных с ОА коленных суставов. Вновь синтезируемая ГК в синовиальной жидкости связывается с хондроцитами посредством

CD44-подобных рецепторов. При подавлении экспрессии CD44 наблюдается снижение концентрации ПГ в хряще, в то время как стимуляция этого процесса вызывает увеличение пролиферативной активности хондроцитов.

Клиническая эффективность внутрисуставного введения ГК при гонартрозе была продемонстрирована в многоцентровых контролируемых исследованиях. В нескольких клинических исследованиях было проведено изучение структурно-модифицирующего эффекта ГК. В частности, при изучении артроскопической картины коленного сустава до и через 1 год после начала терапии препаратами ГК, отмечалась более низкая степень структурных повреждений суставного хряща по сравнению с контрольной группой; в ходе лечения у пациентов отмечены улучшение качества жизни и снижение потребности в НПВП. На фоне применения ГК было продемонстрировано снижение потребности во внутрисуставных инъекциях кортикостероидов в течение одного года наблюдения.

Поскольку даже высокомолекулярный экзогенный гиалуронат определяется в синовиальной жидкости не более 10 сут, можно предположить, что, вероятно, существуют какие-то физиологические механизмы, обеспечивающие длительный эффект после инъекций препаратов ГК. При этом именно продолжительность достигнутого клинического эффекта предполагает более глубокое, структурное, а не только смазочное воздействие гиалуроновой кислоты на суставной хрящ. Это может быть связано с воздействием ГК на чувствительные нервные окончания — т. н. антиноцицептивный эффект, обусловленный подавлением синтеза ПГЕ<sub>2</sub> и брадикинина. Одним из возможных механизмов такого эффекта является прямое или опосредованное воздействие ГК на субстанцию Р (семейство нейрокининовых пептидов), с которой связывают развитие боли.

При производстве средств, замещающих синовиальную жидкость, используют две основные технологии. Первая — путем получения ГК из животных тканей, имеющих большие концентрации полисахарида. С этой целью используют гребни половозрелых петухов и кур и пуповину. Второй путь получения ГК — бактериальная ферментация. Некоторые штаммы *Streptococcus* и *Pasteurella* при культивировании образуют оболочку, состоящую из ГК.

Поперечные сшивки молекул ГК обеспечиваются двумя механизмами: физическим, за счет электростатического взаимодействия, и химическим, за счет образования ковалентных связей. Так как химическая стабилизация более устойчива к перепадам температуры, она является предпочтительной.

Существует несколько методов стабилизации ГК: с использованием карбодиамидов, альдегидов (этот метод сшивания обеспечивает создание объемной сетки, которая может выступать как объемный тканевой каркас), дивинилсульфона, ионов поливалентных металлов; фотосшивание ультрафиолетовым излучением (используется в костно-хрящевых замещающих биоимплантатах); твердофазное сшивание.

Клиническая эффективность внутрисуставного введения ГК при гонартрозе продемонстрирована в многоцентровых контролируемых исследованиях, коррелируя с

тяжестью структурных изменений при ОА коленных суставов: более высокая наблюдалась у больных с меньшей тяжестью поражения, низкая — у пациентов с наличием суставного выпота на момент включения в исследование.

Побочные явления при внутрисуставном введении препаратов ГК развиваются редко — в среднем у 1-13% пациентов и носят, как правило, локальный характер. Чаще всего отмечают возникновение боли в месте инъекции.

Эффективность применения средств, замещающих синовиальную жидкость, показана в отношении коленного, плечевого, голеностопного, ключично-акромиального, тазобедренного, височно-нижнечелюстного суставов и мелких суставов кисти и запястья. Однако нужно отметить, что, по данным производителей препаратов ГК, имеются ограничения на использование препаратов ГК в том или ином суставе, связанные в основном с небольшим количеством клинических испытаний и соответственно с низким уровнем доказательности исследований. Большинство клинических исследований ограничивается коленным суставом, и хороший лекарственный эффект, полученный для этой локализации, по умолчанию предполагает возможность использования препарата ГК и при поражении других суставов.

В настоящее время в клинической практике используются препараты натриевой соли гиалуроновой кислоты, которые отличаются между собой молекулярным весом (длиной полимерной молекулы) и концентрацией гиалуроната натрия. Все они позиционируются как «имплантаты» синовиальной жидкости. Препараты ГК со средней молекулярной массой представляют самую большую группу. Все они являются продуктами бактериальной ферментации и в большинстве случаев неплохо переносятся пациентами. Отличительной чертой некоторых препаратов из этой группы является возможность их использования для введения в полость сустава сразу после артроскопического вмешательства для скорейшего восстановления внутрисуставного метаболизма.

Имеется доказательная база, подтверждающая эффективность гиалуроновой кислоты в отношении уменьшения болевого синдрома (1B) и увеличения функциональной активности суставов (1B) у больных с гонартрозом. Установлено, что на фоне применения гиалуроната наблюдаются повышение защитных и удар-адсорбирующих свойств синовиальной жидкости, ингибирование продукции провоспалительных цитокинов и ПГ, а также стимуляция анаболических и замедление катаболических процессов в матриксе хряща. Отличием препаратов ГК от других структурно-модифицирующих лекарственных средств для лечения ОА является метод их введения — непосредственно в пораженный сустав. При этом способе применения вся доза препарата вводится в суставную полость, оказывая максимальное воздействие на внутренние структуры пораженного сустава.

Препараты с высокой молекулярной массой демонстрируют наиболее длительный обезболивающий эффект одним из объяснений этого является увеличение периода выведения препарата из сустава.

Проведенный анализ литературы по роли и свойствам ГК, использованию средств, замещающих синовиальную жидкость, на ее основе, свидетельствует о высокой значимости этого сегмента терапии в купировании суставного и околосуставного болевого синдрома, высокой эффективности в комплексном лечении ОА. Препараты с высокой молекулярной массой демонстрируют наиболее длительный обезболивающий эффект до 8-12 мес и более выраженное улучшение функциональной активности.

### **Литература**

1. Лиля А.М. Оптимизация лечения остеоартроза: препараты гиалуроновой кислоты. *Consilium Medicum* 2008;10(7):124-127.
2. Gigante A., Callegari L. The Role of intra-articular hyaluronan in the treatment of osteoarthritis. *Rheumatol. Int.* 2011;31(4):427-44.
3. Хабаров В.Н., Бойков П.Я., Селянин М.А. Гиалуроновая кислота. М.: Практическая медицина 2012.
4. Supartz Prescribing Information. Memphis, TN: Smith & Nephew, Inc; 2007.
5. Wang Y., Hall S., Hanna F., Wluka A.E., Grant G., Marks P., Feletar M., Cicuttini F.M. Effects of Hylan G-F 20 supplementation on cartilage preservation detected by magnetic resonance imaging in osteoarthritis of the knee: a two-year single-blind clinical trial. *BMC Musculoskelet. Disord* 2011;12:195.
6. Migliore A., Bizzi E., Massafra U., Bella A., Piscitelli P., Lagana B., Tormenta S. The impact of treatment with hylan G-F 20 on progression to total hip arthroplasty in patients with symptomatic hip OA: a retrospective study. *Curr Med Res Opin* 2012;28(5):755-760.
7. Raman R., Dutta A., Day N., Sharma H.K., Shaw C.J., Johnson G.V. Efficacy of Hylan G-F 20 and Sodium Hyaluronate in the treatment of osteoarthritis of the knee — a prospective randomized clinical trial. *Knee* 2008;15 (4):318-324.
8. Bellamy N., Campbell J., Robinson V., Gee T., Bourne R., Wells G. Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database of Syst Rev* 2006;2: CD005321.
9. Munteanu S.E., Zammit GV., Menz H.B. Landorf K.B., Handley C.J., Elzarka A., Deluca J. Effectiveness of intra-articular hyaluronan (Synvisc, hylan G-F 20) for the treatment of first metatarsophalangeal joint osteoarthritis: a randomised placebo-controlled trial. *Ann Rheum Di.* 2011; 70 (10):1838-1841.
10. Li P., Raitcheva D., Hawes M., Moran N., Yu X., Wang F., Matthews G.L. Hylan G-F 20 maintains cartilage integrity and decreases osteophyte formation in osteoarthritis through both anabolic and anti-catabolic mechanisms. *Osteoarthritis Cartilage* 2012;20:1336-1346.
11. Henrotin Y., Chevalier X., Deberg M., Balblanc J.C., Richette P., Mulleman D. et al. Early decrease of serum biomarkers of type II collagen degradation (coll2-1) and joint inflammation (Coll2-1 NO2) by hyaluronic acid intra-articular injections in patients with knee osteoarthritis: a research study part of the biovisco study. *J Orthop Res* 2013 31(6):901-907.



12. Chevalier X., Jerosch J., Goupille P., van Dijk N., Luyten F.P., Scott D.L., Bailleul F., Pavelka K. Single, intra-articular treatment with 6 ml hylan G-F 20 in patients with symptomatic primary osteoarthritis of the knee: a randomized, multicentre, double-blind, placebo controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2010;69:113-119.