

Список литературы

1. Дикке Г. Б., Стуклов Н. И. Алгоритмы диагностики и лечения железодефицитной анемии и латентного дефицита железа у женщин репродуктивного возраста / Г. Б. Дикке, Н. И. Стуклов // Консенсус акушера-гинеколога и гематолога. Акушерство и гинекология. – 2020. – №9. – С. 22 – 26.
2. Kaundal R., Bhatia P., Jain A., et al. Randomized controlled trial of twice daily versus alternate day oral iron therapy in the treatment of iron deficiency anemia. Ann Hematol. 2020; 99:57–63. doi:10.1007/s00277-019-03871-z.
3. Клинические рекомендации. Железодефицитная анемия. Национальное гематологическое общество, Национальное общество детских гематологов, онкологов. Рубрикатор клинических рекомендаций Минздрава России. – 2021. – ID: 669. Доступ: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/669_1.
4. Lo J., Benson A., Martens K., et al. The role of oral iron in the treatment of adults with iron deficiency. Eur J Haematol. 2023; 110:123–130. <https://doi.org/10.1111/ejh.13892>

Переход к использованию прямых оральных антикоагулянтов в современной врачебной практике

Полехина К.С.

Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького

Научный руководитель – д.м.н., Щукина Е.В.

Использование варфарина является доступным и эффективным методом лечения и профилактики тромботических заболеваний и состояний. Однако, в связи с тем, что терапия варфарином требует дополнительного введения гепарина в первые 4-5 суток, тщательного контроля системы гемостаза и назначения специальной диеты, имеются определенные риски, влияющие на лечение. Новое поколение оральных антикоагулянтов позволяет избежать возможных осложнений, возникающих при выборе варфарина, имеет лучший фармакологический эффект, но является менее доступным вариантом терапии с финансовой точки зрения. Были изучены преимущества и недостатки использования новых оральных антикоагулянтов при тромботических состояниях. Несмотря на эффективность и скорость действия новых оральных антикоагулянтов, их назначение при некоторых состояниях имеет больше нежелательных эффектов, чем терапия варфарином: назначение ривароксабана при антифосфолипидном синдроме ведет к увеличению частоты кровотечений, а использование дабигатрана у пациентов с механическими клапанами сердца – к увеличению частоты и тромбозамболических, и геморрагических осложнений. При этом, изолированно дабигатран показал большую эффективность, чем варфарин, в меньших дозах. Также, положительные эффекты наблюдались у лиц с нарушением функции почек при применении новых оральных антикоагулянтов, в сравнении с терапией варфарином. В настоящее время не представляется возможным полностью отказаться от использования варфарина, однако новые оральные коагулянты имеют значительные перспективы для широкого применения современной врачебной практике.

Ключевые слова: оральные антикоагулянты; варфарин; ривароксабан; дабигатран; апиксабан; эдоксабан

Применение антикоагулянтов, начиная с середины 30-х годов XX века, значительно изменило тактику ведения пациентов, имеющих тромботические состояния. Подходы к антикоагулянтной терапии стремительно развивались, однако, многие годы гепарин и антагонисты витамина К являлись единственными доступными вариантами лечения [1]. Требуемая осторожность в назначении антагонистов витамина К и гепарина обусловлена их действием на несколько звеньев коагуляции. Открытие низкомолекулярных гепаринов и разработка фондапаринукса, который ингибирует только Ха фактор свертывания [2], позволило повысить безопасность и эффективность применения антикоагулянтов [1, 2]. Попытки создать оральные антикоагулянты прямого действия долгое время не были успешны и первым прямым оральным коагулянтом, поступившим в продажу, являлся ксимелагатран.

При его использовании более 35 дней наблюдалось повышение АЛТ (у 7,9% пациентов значения в 3 раза превышали верхнюю границу нормы) и общего билирубина (у 0,5% пациентов значения в 2 раза превышали верхнюю границу нормы), а после отмены препарата – сохранялся риск тяжелого поражения печени, имеющий возможный аутоиммунный механизм, что требовало отмены ксимелагатрана [3]. Появление во врачебном арсенале новых оральных антикоагулянтов, таких как дабигатран – ингибирующего тромбин, ривароксабан, аписабан, эдоксабан – влияющих на Ха фактор свертывания, позволило избежать нежелательных эффектов варфарина [1]. Однако, новые оральные антикоагулянты оставляют вопросы о выборе конкретного препарата, и имеют большую стоимость, что не позволяет отказаться от использования варфарина в современной практике [4].

Цель работы. Изучить преимущества и недостатки применения новых оральных антикоагулянтов при тромботических заболеваниях и состояниях в современной врачебной практике.

Материалы и методы исследования. Анализ научных литературных источников зарубежных авторов с использованием поисковой системы «PubMed». Применены библиографический, библиосемантический и информационно-аналитический методы.

Результаты исследования. Новые оральные антикоагулянты являются безопасной альтернативой антагонистов витамина К для пациентов с фибрилляцией предсердий и венозной тромбоэмболией [2, 4]. У пациентов с антифосфолипидным синдромом (АФС) применение ривароксабана показало большее число осложнений, чем применение варфарина [5]. У больных, имеющих волчаночный антикоагулянт в плазме, антитела к кардиолипину и антитела к b2-гликопротеину в плазме одного изотипа (тройной положительный результат) тромбоэмболические осложнения возникли в 12% случаев, в то время как у пациентов, получающих варфарин, тромбоэмболических осложнений не наблюдалось. Частота кровотечений в группе, получающей ривароксабан, составила 19%, против 3% в группе, получающей варфарин [5].

Другие сравнения использования оральных антикоагулянтов при АФС также показали большую частоту осложнений при применении ривароксабана, однако, увеличение риска повторного тромбоза не оказалось статистически значимым [6]. Предположительные влияния антагонистов витамина К на ускорение кальцификации сосудов и клапанов, оказались сходными в группах, получающих маркумар и в группах, получающих ривароксабан, что исключает их существенное влияние на кальцификацию коронарных артерий и клапанного аппарата [4].

Применение дабигатрана у пациентов с механическими клапанами сердца показало необходимость коррекции дозы или отмену препарата в 32% случаев, в связи с развившимися тромбоэмболическими и геморрагическими осложнениями, что говорит о нежелательном назначении дабигатрана у больных с протезированием механических клапанов [7].

В исследовании RE-DUAL PCI, включившем 2,725 пациентов с фибрилляцией предсердий (993 из них имели сахарный диабет 2 типа), длительность наблюдения за пациентами составила 13 месяцев – двойная терапия дабигатраном (дабигатран 110 мг или 150 мг дважды в день и клопидогрел или тикагрелор) показала большую эффективность после проведения чрескожного коронарного вмешательства в сравнении с тройной терапией варфарином (варфарин, клопидогрел или тикагрелор и аспирин) [8].

Установлено преимущество при использовании новых оральных антикоагулянтов у пациентов с нарушением функции почек, что ранее вызывало опасения, связанные с особенностью их выведения. У пациентов с фибрилляцией предсердий и клиренсом креатинина от 25 до 30 мл/мин аписабан вызывал меньше кровотечений, чем варфарин [9].

Аналогичные результаты наблюдались и при применении ривароксабана, дабигатрана и эдоксабана при сохранении рекомендованных доз [10].

Заключение. Несмотря на безопасность, эффективность и удобство использования новых оральных антикоагулянтов, на данный момент не является возможным отказаться от применения антагонистов витамина К (варфарина) во врачебной практике. Использование варфарина является более доступным, проверенным и, в некоторых случаях, имеет меньшее число осложнений. Назначение ривароксабана, дабигатрана, апиксабана и эдоксабана проявляет особый потенциал в лечении пациентов с ухудшением функции почек, что, в совокупности с общим эффектом назначения новых оральных антикоагулянтов, является перспективой современной врачебной практики.

Список литературы

1. Fredenburgh JC, Weitz JI. New anticoagulants: Moving beyond the direct oral anticoagulants. *J Thromb Haemost.* 2021;19(1):20-29. doi:10.1111/jth.15126
2. Heestermans M, Poenou G, Hamzeh-Cognasse H, Cognasse F, Bertolletti L. Anticoagulants: A Short History, Their Mechanism of Action, Pharmacology, and Indications. *Cells.* 2022;11(20):3214. Published 2022 Oct 13. doi:10.3390/cells11203214
3. Hermann RP, Rockey DC, Suzuki A, Merz M, Tillmann HL. A novel phenotype-based drug-induced liver injury causality assessment tool (DILI-CAT) allows for signal confirmation in early drug development. *Aliment Pharmacol Ther.* 2022;55(8):1028-1037. doi:10.1111/apt.16836
4. Stöhr R, Reinartz S, Dirrachs T, Witte K, Schuh A, Brandenburg V. Rivaroxaban versus vitamin K antagonist treatment on the progression of coronary calcification: the IRIVASC-trial. *Sci Rep.* 2024;14(1):17605. Published 2024 Jul 30. doi:10.1038/s41598-024-67657-8
5. Dufrost V, Wahl D, Zuily S. Direct oral anticoagulants in antiphospholipid syndrome: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Autoimmun Rev.* 2021;20(1):102711. doi:10.1016/j.autrev.2020.102711
6. Ordi-Ros J, Sáez-Comet L, Pérez-Conesa M, et al. Rivaroxaban Versus Vitamin K Antagonist in Antiphospholipid Syndrome: A Randomized Noninferiority Trial. *Ann Intern Med.* 2019;171(10):685-694. doi:10.7326/M19-0291
7. Chan N, Sobieraj-Teague M, Eikelboom JW. Direct oral anticoagulants: evidence and unresolved issues. *Lancet.* 2020;396(10264):1767-1776. doi:10.1016/S0140-6736(20)32439-9
8. Maeng M, Steg PG, Bhatt DL, et al. Dabigatran Dual Therapy Versus Warfarin Triple Therapy Post-PCI in Patients With Atrial Fibrillation and Diabetes. *JACC Cardiovasc Interv.* 2019;12(23):2346-2355. doi:10.1016/j.jcin.2019.07.059
9. Stanifer JW, Pokorney SD, Chertow GM, et al. Apixaban Versus Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation and Advanced Chronic Kidney Disease. *Circulation.* 2020;141(17):1384-1392. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044059
10. Harrington J, Carnicelli AP, Hua K, et al. Direct Oral Anticoagulants Versus Warfarin Across the Spectrum of Kidney Function: Patient-Level Network Meta-Analyses From COMBINE AF. *Circulation.* 2023;147(23):1748-1757. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.122.062752

Синдром Ларона: патогенетические аспекты, клинические проявления и терапевтические подходы

Серова А.С.

Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького

Научный руководитель – к.м.н., доцент Ванханен Н.В.

Синдром Ларона – редкое генетическое заболевание, характеризующееся резисентностью организма к соматотропному гормону (СТГ) из-за мутаций в гене GHR (гена рецептора гормона роста). Синдром Ларона – важная эндокринологическая проблема, потому что пациенты с дисфункцией СТГ довольно редко встречаются в популяции, заболевание сложно поддается диагностике, и значительно снижает качество жизни пациентов. По современным научным представлениям, синдром Ларона обусловлен мутациями в гене рецептора к гормону роста (GHR), что приводит к снижению уровня