



**ОБЩЕРОССИЙСКАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ
«АССОЦИАЦИЯ РЕВМАТОЛОГОВ РОССИИ»
ASSOCIATION OF RHEUMATOLOGISTS OF RUSSIA**

**Клинические рекомендации
по лечению антифосфолипидного синдрома**

Москва, 2013 год

Рекомендации по лечению антифосфолипидного синдрома Решетняк Т.М.

Антифосфолипидный синдром (АФС) - симптомокомплекс, включающий рецидивирующие тромбозы (артериальный и/или венозный), акушерскую патологию (чаще синдром потери плода) и связан с синтезом антифосфолипидных антител (аФЛ): антикардиолипидных антител (аКЛ) и/или волчаночного антикоагулянта (ВА), и/или антител к β 2-гликопротеин I (анти- β 2-ГП I). АФС является моделью аутоиммунного тромбоза и относится к приобретенным тромбофилиям [1,2].

Код МКБ 10 - Д68.8 (в разделе другие нарушения свертывания крови; коагуляционные дефекты, связанные с наличием «волчаночных антикоагулянтов» О00.0 спонтанные при патологической беременности)

Диагностические критерии

Таблица 1. Диагностические критерии АФС [2]

Клинические критерии:

1. Сосудистый тромбоз

Один или более клинических эпизодов артериального, венозного или тромбоз мелких сосудов в любой ткани или органе. Тромбоз должен быть подтвержден воспроизведением изображения или доплеровским исследованием или морфологически, за исключением поверхностных венозных тромбозов. Морфологическое подтверждение должно быть представлено без наличия значительного воспаления сосудистой стенки.

2. Патология беременности

а) один или более случаев внутриутробной гибели морфологически нормального плода после 10 недель гестации (нормальные морфологические признаки плода документированы на УЗИ или непосредственным осмотром плода) или

б) один или более случаев преждевременных родов морфологически нормального плода до 34 недель гестации из-за выраженной преэклампсии или эклампсии, или выраженной плацентарной недостаточности или

в) три или более последовательных случаев спонтанных аборт до 10 недель гестации (исключение – анатомические дефекты матки, гормональные нарушения, материнские или отцовские хромосомные нарушения)

Лабораторные критерии

1. Антитела к кардиолипину IgG или IgM изотипов, выявляемые в сыворотке в средних или высоких титрах, по крайней мере, 2 раза в течение 12 нед, с помощью стандартизованного иммуноферментного метода.

2. Антитела к β 2-гликопротеину I IgG и/или IgM изотип, выявляемые в сыворотке в средних или высоких титрах, по крайней мере, 2 раза в течении 12 нед, с помощью стандартизованного иммуноферментного метода.

3. Волчаночный антикоагулянт в плазме, в двух или более случаях исследования с промежутком не менее 12 недель, определяемый согласно рекомендациям Международного Общества Тромбозов и Гемостаза (исследовательская группа по ВА/фосфолипид-зависимым антителам)

- а) удлинение времени свертывания плазмы в фосфолипид-зависимых коагулологических тестах: АПТВ, КВС, протромбиновое время, тесты с ядами Рассела, текстариновое время
- б) отсутствие коррекции удлинения времени свертывания скрининговых тестов в тестах смешивания с донорской плазмой
- в) укорочение или коррекция удлинения времени свертывания скрининговых тестов при добавлении фосфолипидов
- д) исключение других коагулопатий, как, например ингибитора VIII фактора свертывания крови или гепарина (удлиняющих фосфолипид-зависимые тесты свертывания крови)

Примечание. Определенный АФС диагностируется при наличии одного клинического и одного серологического критерия. АФС исключается если менее 12 недель или более 5 лет выявляются аФЛ без клинических проявлений или клинические проявления без аФЛ. Наличие врожденных или приобретенных факторов риска тромбозов не исключает АФС. Больные должны быть стратифицированы с а) наличием и б) отсутствием факторов риска тромбозов. В зависимости от позитивности по аФЛ рекомендовано разделять больных АФС по следующим категориям: 1. выявление более одного лабораторного маркера (в любой комбинации); Па. Только ВА; Пв. только аКЛ; только антитела к β_2 -гликопротеину I .

Определённый профиль аФЛ может быть идентифицирован как высокий или низкий риск для последующих тромбозов

Таблица 2. Высокий и низкий риск наличия различных аФЛ для последующих тромбозов [3]

<p>Высокий риск Позитивность по волчаночному антикоагулянту (ВА) Позитивность трёх типов антифосфолипидных антител (ВА + антител к кардиолипину (аКЛ) + анти-β_2- гликопротеина1 антитела (а- β_2-ГП1) Изолированная постоянная позитивность по аКЛ в высоких и средних уровнях ^a</p>
<p>Низкий риск Изолированное периодически повышение каждого из аФЛ в средних и низких уровнях</p>

^aИсследовано только для системной красной волчанки (СКВ)

Рекомендации градуированы согласно системе Американской Коллегии торакальных врачей (American College of Chest Physicians (ACCP) [6]: сила рекомендаций исходит из соотношения риск/преимущества: класс 1: «сильная» рекомендация = «мы рекомендуем»; класс 2 «слабая» рекомендация = «мы советуем». Качество доказательств градуируется : научные доказательства высокого качества =А; среднего качества =В;

низкого или очень низкого качества = С, таким образом имеется 6 возможных классов рекомендаций: 1А ; 1В; 1С; 2А; 2В;2С.

Дифференциальный диагноз АФС зависит от имеющихся клинических проявлений. Имеется ряд генетически детерминированных и приобретенных заболеваний, которые приводят к рецидивирующей потере беременности, тромбозомболическим осложнениям или одновременно к тем и другим (табл. 3).

Таблица 3. Дифференциальная диагностика антифосфолипидного синдрома

Заболевания	Клинические проявления
<i>Системные васкулиты</i>	
Узелковый полиартериит	СЛ, дистальная гангрена конечностей, язвы кожи, некрозы кожи, поражение ЦНС, почек
Облитерирующий тромбоангиит (болезнь Бюргера–Винивартера)	Рецидивирующий мигрирующий флебит, дистальная гангрена конечностей, язвы кожи, некроз кожи, инфаркт миокарда, тромбоз сосудов брыжейки, поражение ЦНС
Геморрагический васкулит	Геморрагические высыпания на коже, язвы и некроз кожи, поражение почек
Височный артериит (болезнь Хортона)	Тромбоз артерий сетчатки, головные боли
Неспецифический аортоартериит (болезнь Такаюсу)	Синдром дуги аорты, поражение клапанов сердца
ТТП (болезнь Мошковица)	Рецидивирующие тромбозы сосудов различного калибра, тромбоцитопения, гемолитическая аутоиммунная анемия
Гемолитико-уремический синдром	Рецидивирующие тромбозы сосудов различного калибра, поражение почек, гемолитическая анемия, геморрагии
Кожный васкулит	Язвы и некрозы кожи, ливедо-васкулит
<i>Ревматические заболевания</i>	
Острая ревматическая лихорадка	Формирование пороков сердца, тромбозы сосудов различной локализации (чаще ЦНС и конечностей) по механизму кардиогенной тромбоземболии
СКВ	Тромбозы, гематологические нарушения, ливедо
Склеродермия	Ливедо, дистальная гангрена конечностей, язвы кожи
<i>Тромбофилии</i>	
Наследственные (в результате мутаций свертывающих факторов, плазменных антикоагулянтов)	Рецидивирующие тромбозы сосудов различного калибра и локализации, кожные язвы
ДВС-синдром	Тромбозомболические осложнения, тромбоцитопения, кожные язвы
<i>Инфекционные заболевания</i>	
Туберкулез, вирусные гепатиты и др.	Тромбоземболии, поперечный миелит, ливедо

Дифференциальный диагноз с тромбоэмболическими заболеваниями зависит от вовлеченного сосудистого ложа (венозного, артериального или обоих).

При венозных окклюзиях, если определяется только венозный тромбоз или ТЭЛА, в круг дифференциального диагноза включают:

- приобретенные и генетические тромбофилии;
- дефекты фибринолиза;
- неопластические и миелопролиферативные заболевания;
- нефротический синдром.

Лица с венозными тромбозами моложе 45 лет с наличием родственников I степени родства с тромбозами в молодом возрасте должны исследоваться на генетические тромбофилии. На сегодня ясно, что исследование аФЛ следует проводить при некоторых эндокринных заболеваниях: болезни Аддисона и гипопитуитаризме (синдроме Шихена). Хотя указание на венозный тромбоз является показателем тромбофилического статуса, в то же время некоторые сопутствующие клинические проявления могут быть признаком системного заболевания с более высоким риском венозного тромбоза. Например, указание в анамнезе на болезненные язвы слизистых во рту и гениталиях у молодых пациентов с венозными тромбозами должно наводить на диагноз болезни Бехчета, при которой подобно АФС поражаются сосуды любого калибра.

При выявлении тромбоза только артериального русла исключаются следующие заболевания:

- атеросклероз;
- эмболии (при мерцательной аритмии, миксоте предсердия, эндокардите, холестероловые эмболы), инфаркт миокарда с тромбозом желудочков сердца;
- декомпрессионные состояния (Кессонова болезнь);
- ТТП/гемолитико-уремический синдром.

Особого внимания требуют молодые пациенты с инсультами, у которых более чем в 18% случаев выявляются аФЛ в крови (Калашникова Л.А.). Некоторые аФЛ-позитивные больные могут иметь клинические проявления, сходные с рассеянным склерозом, которые являются следствием множественных церебральных инфарктов, подтвержденных методами нейровизуализации (МРТ). Подобный тип повреждения ЦНС отмечается при рассеянном склерозе и церебральной аутосомно-доминирующей артериопатии с подкорковыми инфарктами и лейкоэнцефалопатией. Этим пациентов необходимо тщательно расспрашивать о наличии в семьях родственников с инсультами и деменцией в молодом возрасте. При исследовании аутопсий подобных случаев находят множественные глубокие мелкие инфаркты мозга и диффузную лейкоэнцефалопатию. Данный генетический дефект сцеплен с 19-й хромосомой.

При сочетанных тромбозах (артериального и венозного) в круг дифференциального диагноза включаются:

- нарушения в системе фибринолиза (дисфибриногенемия или дефицит активатора плазминогена);
- гомоцистеинемия;
- миелопролиферативные заболевания, полицитемия;
- парадоксальная ночная гемоглобинурия;
- гипервязкость крови, например, при макроглобулинемии Вальдстрема, серповидноклеточная болезнь и т.д.;
- васкулиты;
- парадоксальный эмболизм.

При сочетании рецидивирующих окклюзий микроциркуляторного русла с тромбоцитопенией дифференциальный диагноз проводится между тромботическими микроангиопатиями (табл. 4).

Таблица 4. Основные клинические и лабораторные признаки, связанные с тромбоцитопенией при антифосфолипидном синдроме и тромботическими микроангиопатиями

Признаки	АФС	КАФС	ТТП	ДВС
Вовлечение почек	+ -	++	+ -	+ -
Вовлечение ЦНС	+ -	++	++	+ -
Полиорганная недостаточность	+ -	++	++	+ -
Геморрагии	--	± -	+ -	++
Антитела к тромбоцитам	+ -	+ -	--	--
Прямая реакция Кумбса позитивна	+ -	+ -	--	--
Шистоциты	--	± -	++	+ -
Гипофибриногенемия	--	± -	--	++
Удлинение АЧТВ	+ -*	+ -*	--	++ [#]
ПДФ	--	+ -	--	++
Гипокомплементемия	+ -	+ -	-- [≠]	-- [§]
АНФ+	+ -	+ -	-- [≠]	-- [§]
аФЛ+	++	++	-- [≠]	-- [§]

Примечание: АФС — антифосфолипидный синдром, КАФС — катастрофический АФС, ТТП — тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, ДВС — диссеминированное внутрисосудистое свертывание, АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время, ПДФ — продукты деградации фибриногена, АНФ — антинуклеарный фактор, аФЛ — антифосфолипидные антитела.

*отрицательный тест смешивания (при определении волчаночного антикоагулянта).

[#]позитивный тест смешивания (при определении волчаночного антикоагулянта).

[≠]ТТП может быть ассоциирована с СКВ.

[§]ДВС может быть ассоциирован с КАФС.

Дифференциальный диагноз между АФС и тромботическими ангиопатиями часто сложен. Необходимо учитывать, что незначительная тромбоцитопения при АФС может быть связана с активацией тромбоцитов и их потреблением; многие клинические и лабораторные проявления могут быть общими для СКВ и ТТП. ТТП может развиваться у больных СКВ и, наоборот, аФЛ могут быть при ТТП, гемолитико-уремическом синдроме и HELLP-синдроме, а ДВС отмечается при КАФС. Исследование аФЛ как скрининговых тестов показано пациентам с тромбоцитопенией неясного генеза, особенно беременным с тромбоцитопенией, когда риск развития геморрагий из-за тромбоцитопении и риск тромбоза из-за аФЛ ухудшает исход, как у плода, так и у матери.

Кожные проявления, среди которых наиболее частое ливедо, может иметь место при различных ревматических заболеваниях. Более того, кожные некрозы, кожные язвы, изменение окраски кожи от бледности до покраснения требует исключения и системных васкулитов, а также вторичных васкулитов на фоне инфекций. Гангренозная пиодермия также часто является кожным проявлением системных ревматических заболеваний, но имеются сообщения случаев.

Патология клапанов сердца требует исключения инфекционного эндокардита, хронической ревматической лихорадки. В таблице 5 и 6 приведены признаки, встречающиеся при этих патологиях. Как видно, имеется ряд схожих признаков. Ревматическая лихорадка (РЛ) и АФС — два заболевания со сходной клинической картиной. Пусковым фактором в обеих патологиях является инфекция. При РЛ доказан инфекционный агент — β -гемолитический стрептококк группы *Streptococcus pyogenes*. Молекулярная мимикрия между микробом и молекулами ткани сердца объясняет этиологию заболевания РЛ, подобные механизмы имеют место и при АФС. Сроки развития заболевания после инфекции при РЛ и АФС разные. РЛ индуцируется в первые три недели после инфекции, имеется четкая связь с перенесенной стрептококковой инфекцией, тогда как при АФС большинство случаев развивается по механизму «удар и пробег», т.е. развитие заболевания отсрочено во времени. Характер поражения клапанов сердца также различен. При АФС стенозы клапанов развиваются редко и, в отличие от ревматического стеноза, у этих больных, по нашим данным, не отмечалось спаяния комиссур, сужение отверстия обуславливалось большими тромбозендокардиальными наложениями и деформацией створок.

Таблица 5. Дифференциальный диагноз поражения клапанов сердца при антифосфолипидном синдроме, ревматической лихорадке и инфекционном эндокардите

Признаки	АФС	Ревматическая лихорадка	Инфекционный эндокардит
Лихорадка	+/-	+/-	+
Лейкоцитоз	-	-	+
СРБ	-	-	+
Посев крови	-	-	+
аФЛ	+	-	-
Эхо-КГ	Диффузное утолщение или локальное средней части створки или основания ее	Ограниченное утолщение клапана с вовлечением верхней части, утолщение хорды и слияние, кальцификация клапана	Ограниченные наложения на предсердной поверхности или аортальной, или предсердно-желудочковой с разрывом клапана

Таблица 6. Схожие проявления антифосфолипидного синдрома и острой ревматической лихорадкой (ОРЛ) (Blank M. и соавт., 2005)

Признаки	ОРЛ	АФС
Деформация клапанов сердца	+	+
Гистология	Ашоф-Талаевские гранулемы	Фиброз (коллаген IV)
Лечение	Протезирование клапана	Протезирование клапана
Поражение ЦНС (хорея)	+	+
Инфекция	+	+
	<i>Streptococcus pyogenes</i>	<i>Streptococcus pyogenes</i> и др.
Молекулярная мимикрия	+	+
Инфильтрация тканей лимфоцитами	+, включая Т, реагирующие с М-протеином клетки	+, включая Т, реагирующие с $\beta 2$ ГП1
HLA	DR7+, DR53, DRB1*04, DQA1*03	DRB4*0103(DR53), DM*0102
Депозиты комплемента	+	+
Экспрессия молекул адгезии	VCAM-I	$\alpha 1$ -интегрин
Антитела	М-протеину и миозину, GlcNA, ламинину, $\beta 2$ ГП1	$\beta 2$ ГП1 к кардиолипину и протромбину, аннексину-V, М-протеину

Акушерская патология АФС также требует лабораторного подтверждения и исключения других причин потери беременности. Это и генетические тромбофилии, и воспалительная патология половых органов. АФЛ могут выявляться при инфекционных

заболеваниях в низких или средних позитивных уровнях, а для исключения связи с инфекцией необходимы повторные исследования аФЛ через 12 недель.

В заключение следует подчеркнуть, что АФС — это антителоиндуцированный тромбоз, основой диагноза которого наряду с клиническими проявлениями является обязательное наличие серологических маркеров. Акушерскую патологию при АФС следует рассматривать как тромботическое осложнение. Однократное исследование аФЛ не позволяет верифицировать или исключить АФС.

Рекомендации по ведению больных АФС с тромбозом

1. Ведение пациентов с артериальными и/или венозными тромбозами и аФЛ, не набирающих критерий для достоверного АФС (серологические маркёры в низких уровнях), не отличается от ведения аФЛ негативных больных с подобными тромботическими исходами (**уровень доказательства 1С**)

Комментарии. Данные системного обзора свидетельствуют, что пациенты с венозным тромбозом и аФЛ, даже если они не набирают лабораторные критерии для диагноза АФС, лечение антикоагулянтами не отличается от ведения больных с тромбозами, не связанными с аФЛ [7,8]. Обычно вначале назначаются гепарины: нефракционированный (обычный), или низко-молекулярные, или пентасахариды, с последующим переводом на приём антагонистов витамина К (АВК) (варфарин).

2. Рекомендовано больным с определённым АФС и первым венозным тромбозом назначение антагонистов витамина К (АВК) с целевым значением международного нормализованного отношения (МНО) в пределах 2,0-3,0 (**уровень доказательства 1В**)

Комментарии. В двух клинических исследованиях [9,10] было показано, что высоко-интенсивный уровень (МНО>3,0) гипокоагуляции не превосходит стандартный уровень (МНО 2,0-3,0) в профилактике рецидива тромбоза и ассоциировался с более частыми геморрагическими осложнениями. В одной из работ [11] по сравнению двух режимов высоко-интенсивного и стандартного, было показано что высокая интенсивность гипокоагуляции ассоциировалась с высокой частотой кровотечений, но и парадоксально с

более частыми тромбоэмболическими осложнениями, что видимо, связано с частой флюктуацией МНО.

3. Пациенты с определённым АФС и артериальными тромбозами должны получать варфарин с целевым значением МНО $> 3,0$ или комбинировать с низкими дозами аспирина (МНО 2,0-3,0). **(Уровень доказательства не градуирован в связи с отсутствием согласия.)** Некоторые члены комиссии полагают, что только антиагреганты (аспирин или клопидогрель) или АВК с целевым МНО 2,0-3,0 будут одинаково обоснованы в этих ситуациях)

Комментарии. В ретроспективном исследовании [12] было отмечено, что ни аспирин в низких дозах, ни антагонисты витамина К с достижением стандартной (средне-интенсивной степени) гипокоагуляции не были эффективны для вторичной тромбопрофилактики у больных с аФЛ и артериальными тромбозами. Другое проспективное двухгодичное исследование [13] не отметило различий в ответе ни на аспирин, ни на антикоагулянты у больных с инсультами аФЛ позитивных и негативных. Однако это исследование не может быть экстраполировано на популяцию больных с инсультами и достоверным АФС, уровни аФЛ были исследованы вначале включения в исследование, что могло привести к включению пациентов с транзиторно позитивными аФЛ. Различия в интенсивности гипокоагуляции обсуждаются последние 10 лет. В системном обзоре [7] было сделано заключение: для достоверного АФС высокий риск рецидива отмечался при стандартной гипокоагуляции, рецидив тромбоза был реже при МНО $> 3,0$. Сверх того, смерть из-за кровотечений была намного реже, чем смерть из-за тромбоза [7].

4. Оценка риска кровотечения у больного должна быть выполнена до назначения высокой степени гипокоагуляции или комбинирования антикоагулянтов и антиагрегантов **(Уровень доказательства не градуирован)**
5. Пациенты без СКВ с одним эпизодом инсульта, не связанного с кардиоэмболическим механизмом, с профилем аФЛ низкого риска тромбоза и наличием обратимых провоцирующих факторов могут отдельно считаться кандидатами для назначения антитромбоцитарных препаратов **(Уровень доказательства не градуирован)**

6. Больные с достоверным АФС и тромбозами должны длительно (пожизненно) получать антитромботическую терапию (**уровень доказательства 1С**)
7. Больным с одним случаем венозного тромбоза с профилем аФЛ низкого риска и известными преходящими преципитирующими факторами антикоагулянтная терапия может быть лимитирована в пределах 3-6 месяцев (**Уровень доказательства не градуирован**)
8. Пациентам с аФЛ, но без СКВ и без предшествующих тромбозов при профиле аФЛ высокого риска рекомендована долгосрочный приём низких доз аспирина, особенно при наличии других факторов риска тромбоза (**уровень доказательства 2С**)

Комментарии. Первичная профилактика тромбоза должна проводиться у больных СКВ с аФЛ или с классическими кардиоваскулярными факторами риска, хотя эффективность аспирина в этих случаях оспаривается, преимущественно у больных без СКВ [14,15,16,17,18]

9. Больным СКВ с положительным ВА или стойко позитивными аКЛ в средних или высоких уровнях рекомендуется первичная тромбопрофилактика гидроксихлорохином (ГХ) (**уровень доказательства 1В, некоторыми членами специальной комиссией поддержан уровень доказательности 2В для использования ГХ**) и низкие дозы аспирина (**уровень доказательства 2В**)

Комментарии. ГХ кроме противовоспалительного действия, обладает антитромботическим эффектом ингибируя агрегацию тромбоцитов и высвобождение арахидоновой кислоты из активированных тромбоцитов [18].

10. Всем носителям аФЛ рекомендована тромбопрофилактика в ситуациях высокого риска тромбоза, таких как хирургические вмешательства, длительная иммобилизация и послеродовой период (**уровень доказательства 1С**)
11. У всех больных с профилем аФЛ высокого риска следует контролировать кардиоваскулярные факторы независимо от наличия предшествующих тромбозов, сопутствующей СКВ, или дополнительных АФС проявлений (**уровень доказательства не градуирован**)

Комментарии. Больные АФС часто имеют другие дополнительные кардиоваскулярные факторы риска такие как: гипертензия, курение, гиперхолестеринемия, приём оральных контрацептивов [19,20,22,23].В

исследовании случай-контроль [24] риск инсульта удваивался у курящих женщин с ВА, по сравнению с некурящими; использование контрацептивов увеличивало риск развития инсультов в 7 раз. В этом исследовании все женщины с инфарктом миокарда были курящими во время его развития.

Клинические рекомендации при акушерской патологии АФС

Акушерская патология одна из крупных аспектов АФС и является критериальным признаком диагностических критерий АФС [1,2,3,25]. Акушерская патология АФС включает материнские тромбозы, рецидивирующие спонтанные аборт до 10 недель гестации, поздние нежелательные исходы беременности (например: внутриутробная гибель плода, преэклампсия, плацентарная недостаточность, задержка внутриутробного развития плода, преждевременные роды). Даже при проведении оптимальной терапии согласно существующим рекомендациям неблагоприятные исходы у женщин с АФС до сих пор варьируют в пределах 20-30% случаев [27,28].

1. Тромбопрофилактика у бессимптомных аФЛ-положительных женщин при ведении беременности и послеродовом периоде следует проводить согласно риск-стратифицированному подходу. **(уровень доказательств не градуирован)**
2. Гидроксихлорохин рекомендуется для первичной тромбопрофилактики у беременных бессимптомных аФЛ-положительных женщин, особенно на фоне заболеваний соединительной ткани (уровень доказательств не градуирован) **(уровень доказательств не градуирован)** [29].
3. При возникновении ситуаций высокого риска тромбоза (периоперативный период, длительная иммобилизация) рекомендуются профилактические дозы гепарина для бессимптомных аФЛ-положительных женщин [30]

Комментарии. Необходимость тромбопрофилактики у женщин с аФЛ при отсутствии тромботических осложнений в анамнезе остаётся спорной среди экспертов. Прекращение курения и снижение индекса массы тела при его высоком уровне является одним из важных условий профилактики тромбоза у этих женщин [3]. Мнение экспертов было единогласным о высоком риске тромбоза в этой группе при приёме оральных контрацептивов. Некоторыми экспертами предложено сочетание их приёма с антикоагулянтами, но протромботический риск может перевешивать положительные моменты контрацептивов. Учитывая риск нежелательных явлений антикоагулянтов, большинство экспертов не согласны с продолжением приёма варфарина в послеродовом периоде у аФЛ-позитивных, но без клинических проявлений больных. В отношении приёма низких доз аспирина также мнение экспертов противоречиво. Это основано на заключениях двух рандомизированных исследований, где одно отметило успешное завершение беременности в этой группе женщин на фоне низких доз аспирина [31], второе – отметило неэффективность его в тромбопрофилактике [32]. Однако большинство работ подтверждают при аФЛ профиле высокого риска тромбоза профилактические дозы гепарина показаны.

4. Гепарины (нефракционированный или низко молекулярные) с или без низких доз аспирина рекомендуется для ведения беременных женщин с АФС (уровень доказательства 1с).

Одобрено рекомендацией EULAR при ведении беременных женщин с СКВ и АФС [33]. Эффективность гепарина у женщин с АФС является доказанной и этому уделено большое внимание в литературе, на самом деле, в настоящее время отмечается его назначение беременным женщинам, у которых причина потери предыдущей неизвестна [34,35]. Кохрановский системный обзор и мета-анализ позволили сделать заключение, что применение нефракционного гепарина и аспирина снижало частоту потерь беременности до 54% у женщин с аФЛ и предыдущей акушерской патологией [36]. Информации о преимуществе низко молекулярных

гепаринов над нефракционным гепарином в сочетании с аспирином недостаточно. В двух малых исследованиях была показана схожесть обоих гепаринов у беременных с аФЛ [37,38] .

5. Вторичная профилактика тромбоза у женщин с АФС в послеродовом периоде пожизненная, с назначением антагонистов витамина К и поддержанием уровня гипокоагуляции от 2,0 до 3,0 - при венозных тромбозах и выше 3,0 – при артериальных .
(уровень доказательства 1В)

6. Катастрофическая микроангиопатия во время беременности или в послеродовом периоде обычно включает эффективную антикоагулянтную терапию и в/в введение глюкокортикоидов (ГК) ± плазмаферез с последующим введением однокрупной свежезамороженной плазмы и в/в введение человеческого иммуноглобулина в зависимости от клинической ситуации.

В послеродовом периоде при резистентных формах имеются единичные сообщения об эффективности генно-инженерной терапии (ритуксимаб, ингибиторы комплемента, анти-ФНО ингибиторы) [39,40,41].

Клинические рекомендации при катастрофическом антифосфолипидном синдроме (КАФС).

КАФС характеризуется вовлечением в патологический процесс многих органов за короткий период времени. Гистологическая картина проявляется наличием окклюзии мелких сосудов и лабораторными маркерами в крови являются антифосфолипидные антитела (аФЛ) [42,43]. С точки зрения патофизиологии, КАФС – тромботическая микроангиопатия, характеризующаяся диффузной тромботической микроваскулопатией [44]. И хотя, частота КАФС составляет 1% из всех случаев АФС, они обычно представляют собой жизненно-угрожающие состояния в 30-50% случаев со смертельным исходом [44].

Предварительные классификационные диагностические критерии КАФС с диагностическим алгоритмом были разработаны в 2003г [43]. Для

улучшения алгоритма и более точной диагностики КАФС был разработан пошаговый подход алгоритма КАФС [45]. В этот алгоритм был включен предшествующий анамнез наличия АФС или постоянная позитивность по аФЛ, число вовлечённых органов, время исхода, наличие микротромбозов по данным биопсии и другие данные, позволявшие объяснить причину множественных тромбозов.

Информация, основанная на доказательной базе, приводится в четырёх ретроспективных исследованиях, анализировавших КАФС регистр [46,47,48,49]. Наиболее важные заключения по терапии КАФС сводятся к следующим выводам:

1. Высокий уровень выздоровления достигается при комбинации антикоагулянтов (АК) с ГК плюс плазмаобмен (плазмаферез (ПФ)) (77,8% против 55,4% при отсутствии подобной комбинации $p=0,083$), следующей за антикоагулянтной терапией плюс ГК, плюс ПФ и/или в/в иммуноглобулин (69% против 54,4% при отсутствии подобной комбинации $p=0,089$).
2. Изолированное использование ГК было связано с низким уровнем выздоровления (18,2% против 58,1% эпизодов не леченных ГК).
3. Использование циклофосфида (ЦФ) улучшало выживаемость больных КАФС на фоне СКВ [47].
4. Уровень смертности уменьшился с 53% у больных с КАФС до 2000 года до 33,3% у тех, кто перенёс КАФС с 2001 до февраля 2005г ($p=0,005$, отношение шанса (ОШ) 2,25; 95% конфиденциальный интервал (КИ) 1,27-3,99) [46]. Главным объяснением подобного снижения уровня смертности было комбинированное применение АК+ГК+ПФ и/или в/в иммуноглобулин.

Исходя из вышеперечисленных выводов, в терапевтическую стратегию КАФС рекомендуется включение идентификации и лечения любых сопутствующих факторов риска тромбоза (в первую очередь инфекций) и в терапии КАФС рекомендована комбинация АК с ГК плюс ПФ и/или в/в человеческий иммуноглобулин. При развитии КАФС на фоне СКВ в/в введение ЦФ [47] может быть рекомендовано при отсутствии противопоказаний и, особенно, при наличии других клинических проявлений СКВ.

Данные Международного регистра КАФС не дал ответы на спорные и неизвестные стороны этого варианта АФС. Первый и возможно наиболее важным неизвестным моментом является почему незначительное число больных с аФЛ развивают полиорганную недостаточность, называемого КАФС. Кроме того, распределение по возрасту, полу, связи с СКВ, профилю аФЛ у больных классическим АФС и КАФС схож [42]. С патофизиологической точки зрения КАФС является тромботическим микроангиопатическим состоянием, характеризующийся диффузной тромботической микроваскулопатией. Подобные патологические находки могут быть представлены и в других состояниях таких как тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП), гемолитико-уремический синдром (ГУС), злокачественной гипертензии, HELLP –синдроме, послеродовой почечной недостаточности и преэклампсии. Тромботическая микроангиопатия, сопровождающаяся наличием аФЛ в крови, описывается во всех выше перечисленных состояниях, приводя к концепции «микроангиопатического антифосфолипид-ассоциированного синдрома» [50] и приводя к диагностическим поискам. Однако источник и патогенетический потенциал аФЛ в этих состояниях остаётся неизвестным; предполагается, что аФЛ могут вызывать пертурбацию и повреждение эндотелиальных клеток, что приводит к катастрофически исходом [51]. Ещё одним важным моментом должно быть идентификация АФС пациентов с высоким риском развития КАФС. Выявление и лечение преципитирующих факторов для

предотвращения развития катастрофических эпизодов у больных с аФЛ является существенным [52]. Прекращение приёма антикоагулянтов или низкое международное нормализованное отношение (МНО) было одним из подобных факторов у 8% больных с катастрофическими эпизодами [53], тем не менее доктора лечащие пациентов с АФС должны быть особенно внимательны в клинических ситуациях, когда приём антикоагулянтов следует прекратить, например при хирургических вмешательствах [54]. Дискуссия по этому вопросу продолжается из-за отсутствия рандомизированных контролируемых исследований. Вопросы касаются наиболее приемлемого гепарина (фракционированного или низкомолекулярного гепарина) оптимальное значение МНО после КАФС, начальные дозы ГК и темп их снижения, эффективный протокол проведения ПФ, типы растворов при плазмаобмене, а также дозы и длительность в/в человеческого иммуноглобулина являются объектами будущих исследований [55].

Экспертной комиссией в рамках Международного Конгресса по аФЛ рекомендовано [3] при КАФС:

- Использование нефракционированного или низкомолекулярного гепарина в лечебных дозах как можно быстрее. После острой фазы больные КАФС должны продолжить антикоагулянтную терапию пожизненно для профилактики рецидива тромбоза. При использовании АВК уровень гипокоагуляции остаётся спорным: средне-интенсивный уровень (МНО от 2,0 до 3,0) или высокоинтенсивный (выше 3,0). Большинство экспертов склонны к рекомендации высокой степени гипокоагуляции.
- Раннее подключение к терапии ГК, но начальная доза переменна.

Комментарии. По мнению всех экспертов жизненно угрожающие состояния (такие как респираторный дистресс синдром, ГУС) являются показанием для в/в пульс терапии метилпреднизолоном в течении 3-5 дней до

стабилизации состояния с последующим переходом на пероральный приём из расчёта 1 мг на кг веса

- При отсутствии ответа на вышеперечисленную терапию подключение ПФ с замещением одногруппной свежезамороженной плазмой или плюс в/в человеческий иммуноглобулин (**уровень доказательства 2B**)
- При отсутствии ответа подключение экспериментальной терапии , включающая введение генно-инженерных препаратов (ритуксимаб (В-клеточная терапия), экулизумаб (eculizumab - моноклональные антитела против белка C5 компонента комплемента) (**уровень доказательства отсутствует**)

Комментарии. Отсутствуют доказательства о подключении антибиотиков для профилактики инфекции при иммуносупрессивной терапии КАФС, при отсутствии явных признаков инфекции (мнение экспертов противоречиво). Классификация больных КАФС по подгруппам по провоцирующим факторам или сопутствующим факторам показана. Для стратификации состояния больного рекомендовано использование шкалы АРАСНЕ II, как наиболее валидированную в реаниматологии.

Клинические рекомендации при не критериальных проявлениях АФС

Некоторые проявления, такие как: тромбоцитопения, сетчатое ливедо, поражение клапанов сердца, почечная нефропатия на фоне серологических маркёров АФС могут быть в дебюте заболевания. В настоящее время наличие какого-то из перечисленных признаков с повышенными уровнями аФЛ при отсутствии другого заболевания верифицируется как «преАФС» или вероятный АФС [56]. Нет доказательной базы по ведению подобных больных, однако экспертами по аФЛ рекомендовано [3,26]:

- Тромбоцитопения (клинически значимая). Глюкокортикоиды, ритуксимаб, в/в человеческий иммуноглобулин при резистентности спленэктомия

- Патология клапанов сердца. Антикоагулянты (при мерцательной аритмии или наличия других факторов риска тромбоза с учётом профиля риска аФЛ)
- Нефропатия. Антикоагулянты и ингибиторы ангиотензин конвертирующего фермента
- Когнитивные нарушения . Нет данных по ведению.

Клинические рекомендации при рефрактерном АФС

Несмотря на проведение антикоагулянтной терапии варфарином с поддержанием средне-интенсивного уровня гипокоагуляции (2,0-3,0) и даже высокого уровня (выше 3,0) у некоторых больных отмечаются рецидивы тромбозов [57]. В рекомендациях сформулированных экспертами 13-го Международного Конгресса по аФЛ [8] подобным больным альтернативой длительного приёма варфарина предлагаются низкомолекулярные гепарины. В одном из исследований было показано, что больные получавшие длительно подобную терапию не имели рецидива тромбоза [58]. В тоже время все антикоагулянты, используемые многие годы, имеют ряд побочных действий и далеки от “идеальных” антикоагулянтов. Предполагается, что новые антикоагулянты с селективной точкой приложения на факторы свёртывания будут более эффективными и безопасными по сравнению с гепаринами и варфарином. Эти новые препараты в настоящее время одобренные или, находящиеся в испытании, для лечения и профилактики венозного тромбоэмболизма действуют непосредственно на активный участок тромбина (прямой ингибитор тромбина) – дабигатран этемзилат, и прямые ингибиторы фактора Ха: ривароксабан, апиксабан, эндоксабан и бетриксабан [59]. Проведение рандомизированных контролируемых исследований по лечению АФС этими препаратами экспертами считается целесообразным [57]. Подключение в лечение подобных больных с АФС гидроксихлорохина и статинов считается оправданным [8].

Список литературы

1. Антифосфолипидный синдром. Издательство «Литтера», Москва, 2004, 424стр. Под редакцией Е.Л.насонова
2. Miyakis S, Lockshin M, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* 2006,4,295–306
3. Antiphospholipid Syndrome: Insights and Highlights from the 13th International Congress on Antiphospholipid Antibodies D. Erkan and S.S. Pierangeli (eds.), DOI 10.1007/978-1-4614-3194-7_17, © Springer Science+Business Media New York 2012
4. Pengo V, Tripodi A, Reber G, et al. Subcommittee on lupus anticoagulant/antiphospholipid antibody of the scientific and standardisation committee of the international society on thrombosis and haemostasis. Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection. *J Thromb Haemost.* 2009,7,1737–40
5. Pengo V, Ruffatti A, Legnani C, et al. Clinical course of high-risk patients diagnosed with antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost.* 2010,8,237–42
6. Guyatt GH, Cook DJ, Jaeschke R, Pauker SG, Schunemann HJ. Grades of recommendation for antithrombotic agents: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th edition). *Chest.* 2008,133.123S–131
7. Ruiz-Irastorza G, Hunt BJ, Khamashta MA. A systematic review of secondary thromboprophylaxis in patients with antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum.* 2007,57,1487–95
8. Ruiz-Irastorza G, Cuadrado M, Ruiz-Arruza I, et al. Evidence-based recommendations for the prevention and long-term management of thrombosis in antiphospholipid antibody-positive patients: report of a task force at the 13th international congress on antiphospholipid antibodies. *Lupus.* 2011,20,206–218
9. Crowther MA, Ginsberg JS, 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.* 2003,349,1133–1138
10. 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.* 2005,3,848–853
11. Torn M, van der Meer FJ, Rosendaal FR. Lowering the intensity of oral anticoagulant therapy: effects on the risk of hemorrhage and thromboembolism. *Arch Intern Med.* 2004,164,668–673
12. Khamashta MA, Cuadrado MJ, Mujic F, Taub NA, Hunt BJ, Hughes GR. The management of thrombosis in the antiphospholipid-antibody syndrome. *N Engl J Med.* 1995, 332, 993–997
13. Levine SR, Brey RL, Tilley BC, APASS Investigators, et al. Antiphospholipid antibodies and subsequent thrombo-occlusive events in patients with ischemic stroke. *JAMA.* 2004, 291, 576–584

14. Tektonidou MG, Laskari K, Panagiotakos DB, Moutsopoulos HM. Risk factors for thrombosis and primary thrombosis prevention in patients with systemic lupus erythematosus with or without antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum.* 2009,61,29–36
15. Erkan D, Yazici Y, Peterson MG, Sammaritano L, Lockshin MD. A cross-sectional study of clinical thrombotic risk factors and preventive treatments in antiphospholipid syndrome. *Rheumatology (Oxford).* 2002,41,924–929
16. Ruffatti A, Del Ross T, Ciprian M, et al. Risk factors for a first thrombotic event in antiphospholipid antibody carriers. A multicentre, retrospective follow-up study. *Ann. Rheum Dis.* 2009,68,397–399
17. Kaiser R, Cleveland C, Criswell LA. Risk and protective factors for thrombosis in systemic lupus erythematosus: results from a large, multi-ethnic cohort. *Ann. Rheum. Dis.* 2009,68,238–241
18. Pengo V, Ruffatti A, Legnani C, et al. Incidence of a first thromboembolic event in asymptomatic carriers of high risk antiphospholipid antibody profile: a multicenter prospective study. *Blood.* 2011,118,4714–4718
19. Tektonidou MG, Ioannidis JPA, Boki KA, Vlachoyiannopoulos PG, Moutsopoulos HM. Prognostic factors and clustering of serious clinical outcomes in antiphospholipid syndrome. *Q. J. Med.* 2000,93,523–530
20. Danowski A, de Azevedo MN, de Souza Papi JA, Petri MA. Determinants of risk for venous and arterial thrombosis in primary antiphospholipid syndrome and in antiphospholipid syndrome with systemic lupus erythematosus. *J. Rheumatol.* 2009,36,1195–1199
21. Erkan D, Yazici Y, Peterson MG, Sammaritano L, Lockshin MD. A cross-sectional study of clinical thrombotic risk factors and preventive treatments in antiphospholipid syndrome. *Rheumatology (Oxford).* 2002,41,924–929.
22. Ruffatti A, Del Ross T, Ciprian M, et al. Risk factors for a first thrombotic event in antiphospholipid antibody carriers. A multicentre, retrospective follow-up study. *Ann Rheum. Dis.* 2009,68,397–399
23. Giron-Gonzalez JA, Garcia del Rio E, Rodriguez C, Rodriguez-Martorell J, Serrano A. Antiphospholipid syndrome and asymptomatic carriers of antiphospholipid antibody: prospective analysis of 404 individuals. *J. Rheumatol.* 2004,31,1560–1567
24. Urbanus RT, Siegerink B, Roest M, Rosendaal FR, De Groot PG, Algra A. Antiphospholipid antibodies and risk of myocardial infarction and ischaemic stroke in young women in the RATIO study: a case-control study. *Lancet Neurol.* 2009,8,998–1005.
25. Branch DW, Silver RM, Blackwell JL, Reading JC, Scott JR. Outcome of treated pregnancies in women with antiphospholipid syndrome: an update of the Utah experience. *Obstet. Gynecol.* 1992,80,614–620
26. Mehdi A., Uthman I., Khamashna M. Treatment of antiphospholipid syndrome. *Int.J.Clin.Rheumatol.* 2010,5(2), 241-254
27. Lassere M., Empson M. Treatment of antiphospholipid syndrome in pregnancy – a systemic review of randomized therapeutic trials. *Thromb.Res.* 2004, 114(5-6),419-426
28. Tincani A., Lojaco A., Taglietti M. et al. Pregnancy and neonatal outcome in primary antiphospholipid syndrome. *Lupus.* 2002, 11(10), 649-655
29. Ginnakopoulos B., Krilis S.A. How I treat the antiphospholipid syndrome. *Blood.* 2009, 114 (10) ,2020-2030
30. Tutill J.L., Khamashta M.A. Management of antiphospholipid syndrome. *J.Autoimmun.* 2009, 33(2), 92-98
31. Chan AT, Manson JE, Feskanich D, Stampfer MJ, Colditz GA, Fuchs CS. Long term aspirin use and mortality in women. *Arch. Int. Med.* 2007,167,562–572

32. Erkan D, Harrison MJ, Levy R, et al. Aspirin for primary thrombosis prevention in the antiphospholipid syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in asymptomatic antiphospholipid antibody-positive individuals. *Arthritis Rheum.* 2007, 56,2382–2391.
33. G Bertias, J P A Ioannidis, J Boletis et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. *Ann.Rheum. Dis.* 2008,67,195-205
34. Clark P, Walker ID, Langhorne P, et al. SPIN: the Scottish pregnancy intervention study: a multicentre randomized trial of low molecular weight heparin and low dose aspirin in women with recurrent miscarriage. *Blood.* 2010,115,4162–4167
35. Branch DW, Silver RM, Blackwell JL, Reading JC, Scott JR. Outcome of treated pregnancies in women with antiphospholipid syndrome: an update of the Utah experience. *Obstet. Gynecol.* 1992,80,614–620
36. Empson M., Lasser M., Craig G., Scott J. Prevention of recurrent miscarriage for women with antiphospholipid antibody or lupus anticoagulant. *Cochran Database Syst.Rev.* 2005, CD 002859,2
37. Noble L.S., Kutteh W.H., Lashey N., Franklin R.D., Herrada J. Antiphospholipid antibodies associated with recurrent pregnancy loss: prospective, multicenter, controlled pilot study comparing treatment with low-molecular-weight heparin versus unfractionated heparin. *Fertil.Steril.* 2005, 83(3), 684-690
38. Stephenson M.D., Ballem P.J., Tsang P. et al. Treatment of antiphospholipid antibody syndrome (APS) in pregnancy: a randomized pilot trial comparing low molecular weight heparin to unfractionated heparin. *J.Obstet.Gynecol.Can.* 2004, 26(8), 729-734
39. Locke JE, Magro CM, Singer AL, et al. The use of antibody to complement protein C5 for salvage treatment of severe antibody-mediated rejection. *Am J Transplant.* 2009,9,231–235
40. Lonze BE, Singer AL, Montgomery RA. Eculizumab and renal transplantation in a patient with CAPS. *N Engl J Med.* 2010,362,1744–1745
41. Erkan D, Lockshin MD. New approaches for managing antiphospholipid syndrome. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2009,5,160–170
42. Asherson RA, Cervera R, de Groot PR, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: international consensus statement on classification criteria and treatment guidelines. *Lupus.* 2003,12,530–534
43. Bucciarelli S, Cervera R, Espinosa G, Gómez-Puerta JA, Ramos-Casals M, Font J. Mortality in the catastrophic antiphospholipid syndrome: causes of death and prognostic factors. *Autoimmun Rev.* 2006,6,72–75
44. Kitchens CS, Erkan D, Brandão LR, et al. Thrombotic storm revisited: preliminary diagnostic criteria suggested by the Thrombotic Storm Study Group. *Am J Med.* 2011,124,290–296

45. Bayraktar UD, Erkan D, Bucciarelli S, Espinosa G, Asherson R. The clinical spectrum of catastrophic antiphospholipid syndrome in the absence and presence of lupus. *J Rheumatol.* 2007,34,346–352
46. Erkan D, Espinosa G, Cervera R. Catastrophic antiphospholipid syndrome: updated diagnostic algorithms. *Autoimmun Rev.* 2010,10,74–1079
47. Erkan D, Asherson RA, Espinosa G, et al. The long-term outcome of catastrophic antiphospholipid syndrome survivors. *Ann Rheum Dis.* 2003,62,530–533
48. Asherson RA, Cervera R, Piette JC, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: clues to the pathogenesis from a series of 80 patients. *Medicine (Baltimore).* 2001,80,355–376
49. Asherson RA, Cervera R. Microvascular and microangiopathic antiphospholipid-associated syndromes (“MAPS”): semantic or antisemantic? *Autoimmun. Rev.* 2008,7,164–167
50. Espinosa G, Cervera R. Antiphospholipid syndrome: frequency, main causes and risk factors of mortality. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2010,6,296–300
51. Erkan D, Leibowitz E, Berman J, Lockshin MD. Perioperative medical management of antiphospholipid syndrome: hospital for special surgery experience, review of literature, and recommendations. *J. Rheumatol.* 2002,29,843–849
52. Cervera R, Tektonidou MG, Espinosa G, et al. Task force on catastrophic antiphospholipid syndrome (APS) and non-criteria APS manifestations (I): catastrophic APS, APS nephropathy and heart valve lesions. *Lupus.* 2011,20,165–173
53. Cervera R, Bucciarelli S, Plasín MA, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): descriptive analysis of a series of 280 patients from the “CAPS Registry”. *J. Autoimmun.* 2009,32,240–245
54. Szczepiorkowski ZM, Winters JL, Bandarenko N, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice—evidence-based approach from the apheresis applications committee of the American Society for Apheresis. *J. Clin. Apher.* 2010,25,83–177
55. Erkan D. Therapeutic and prognostic considerations in catastrophic antiphospholipid syndrome. *Autoimmun. Rev.* 2006,6,98–103
56. Решетняк Т.М. Антифосфолипидный синдром. В кн. «Клинические лекции по ревматологии» под редакцией В.В.Бадюкина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 20011; 536.
57. Scobe T., Wijetillea S., Khamashta M.A. Management of refractory anti-phospholipid syndrome. *Autoimmun.Rev.* 2011, doi:10.1016/j.autrev. 2011.04.030
58. Bick R.I., Rice J. Long-term outpatients dalteparin (fragmin) therapy for arterial and venous thrombosis: efficacy and safety – preliminary report. *Clin.Appl.Thromb.Hemost.* 1999, 5 (Suppl. 1), S67-71
59. Montoya R.C., Gajra A. Current status of new anticoagulants in the management of venous thromboembolism. *Advances in Hematol.* 2012, Article ID 856341, doi:10,1155/2012/856341