



Грацианская С.Е., Мартынюк Т.В., Наконечников С.Н., Чазова И.Е.

ПРОБЛЕМНЫЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ У ПАЦИЕНТОВ С ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА

НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России,
Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Использование пероральных антикоагулянтов у больных с легочной артериальной гипертензией (ЛАГ) остаётся спорным вопросом на протяжении десятилетия. Несмотря на отсутствие убедительных доказательств, современные рекомендации предлагают использование антикоагулянтов у больных с идиопатической легочной гипертензией (ИЛГ), но в то же время представляют неоднозначную рекомендацию для других

форм ЛАГ. В настоящем обзоре рассмотрены современные возможности и проблемные аспекты пероральной антикоагулянтной терапии при ЛАГ различной этиологии, влияние на течение заболевания и прогноз.

Ключевые слова: легочная артериальная гипертензия, идиопатическая легочная гипертензия, пероральные антикоагулянты, тромбоз *in situ*.

Сведения об авторах:

Наконечников Сергей Николаевич	Заместитель генерального директора ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, д.м.н. профессор; 8-495-414-61-18; snn_cardio@mail.ru, 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15 а
Мартынюк Тамила Витальевна	Руководитель отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» МЗ РФ, д.м.н.; 8-495-414-64-50; trukhiniv@mail.ru, 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15 а
Чазова Ирина Евгеньевна	Директор НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, руководитель отдела гипертензии, акад. РАН, профессор, д.м.н.; 8-495-415-52-05; c34h@yandex.ru, 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15 а
Автор, ответственный за связь с редакцией: Грацианская Светлана Евгеньевна	Ординатор отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, 8-495-414-68-42, svetik_lap@mail.ru, 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15 а

✉ svetik_lap@mail.ru

Для цитирования: Грацианская С.Е., Мартынюк Т.В., Наконечников С.Н., Чазова И.Е. Проблемные аспекты применения оральных антикоагулянтов у пациентов с легочной артериальной гипертензией различного генеза. Евразийский кардиологический журнал. 2017, Ноябрь 25; 4:122-127.

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) относится к заболеваниям, которое очень часто диагностируется на поздней стадии с функциональным классом (ФК) легочной гипертензии (ЛГ) III или IV по классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), и приводит к тяжелой правожелудочковой недостаточности с последующим летальным исходом. К диагностическим критериям ЛАГ относят уровень среднего давления в легочной артерии (ДЛАСр.) >25 мм рт. ст. в покое по данным катетеризации правых отделов сердца (КПОС), давление заклинивания в легочной артерии (ДЗЛА) ≤ 15 мм рт. ст., легочное сосудистое сопротивление (ЛСС) >3 ед. по Вуду, при исключении прекапиллярной ЛГ, связанной с патологией легких, хронической тромбоэмболической легочной гипертензией (ХТЭЛГ) и другими редкими заболеваниями [1;2].

Так, ХТЭЛГ является уникальной, потенциально излечимой формой ЛГ, которая характеризуется механической обструкцией легочных артерий эластического типа за счет организованных тромбов. Основой патофизиологических процессов является формирование тромботических масс, не подвергшихся лизису, которые далее фиброзируются, что приводит к механической обструкции легочных артерий. Причиной служат нарушения в каскаде свертывания крови, в том числе дисфункции эндотелиальных клеток и тромбоцитов [42]. Таким образом, в отличие от ЛАГ при ХТЭЛГ приём оральных антикоагулянтов является обязательным на протяжении всей жизни, в том числе у оперированных пациентов [43].

Известно, что в патогенезе ЛАГ выделяют четыре основных механизма: вазоконстрикцию, редукцию легочного сосудистого русла, снижение эластичности легочных сосудов, облитерацию легочных сосудов (тромбоз in situ, пролиферация гладкомышечных клеток) (рис. 1). До настоящего времени точно не установлены процессы, играющие пусковую роль в развитии патологических изменений в легочных сосудах при ЛГ. Современные теории патогенеза ЛГ фокусируются на дисфункции или повреждении эндотелия, приводящей к нарушению баланса между вазоконстриктивными и вазодилатирующими веществами и развитию вазоконстрикции. Освобождение неидентифицированных хемотаксических агентов из поврежденных клеток эндотелия вызывает миграцию гладкомышечных клеток в интиму легочных артериол. Секретция локально активных медиаторов с выраженным вазоконстрикторным действием способствует развитию тромбоза in situ, трансформируя состояние легочного сосудистого русла из обычного антикоагулянтного состояния (вследствие освобождения простациклина и ингибитора тканевого активатора плазминогена) в прокоагулянтное. В результате образуется порочный круг: повреждение эндотелия неуклонно прогрессирует и приводит к ремоделированию легочных сосудов, нарастанию сосудистой обструкции и облитерации. При этом патологические процессы затрагивают все слои сосудистой стенки, различные типы клеток – эндотелиальные, гладкомышечные, фибробласты. В адвентиции отмечается повышенная продукция экстрацеллюлярного матрикса, включая коллаген, эластин, фибронектин и тенасцин. Воспалительные клетки и тромбоциты также играют существенную роль в развитии ЛГ. В плазме крови больных с ЛГ повышены уровни провоспалительных цитокинов, в тромбоцитах нарушается метаболизм серотонина. Таким образом, дисбаланс между тромботическими, митогенными, провоспалительными, вазоконстриктивными факторами и механизмами обратного действия – антикоагулянтными, антимиогенными, вазодилатирующими, способствует вазоконстрикции и тромбозам, пролиферативным и воспалительным изменениям в легочном микроциркуляторном русле [2].

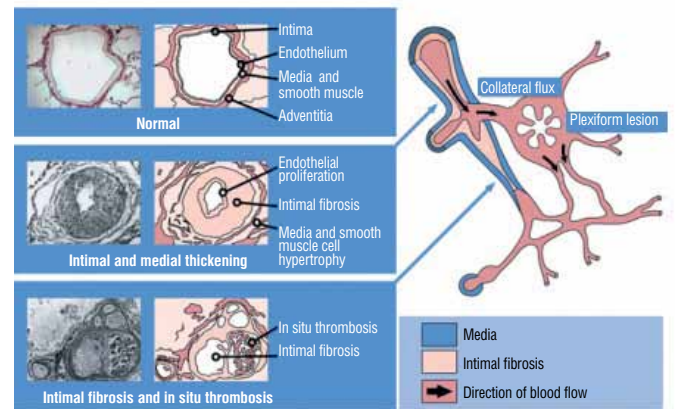


Рисунок 1. Патогенетические аспекты ЛАГ

Использование антикоагулянтов у больных с ЛАГ остаётся спорным вопросом на протяжении десятилетия. Несколько клинических испытаний показали благоприятное воздействие антикоагулянтной терапии на прогноз больных с идиопатической легочной гипертензией (ИЛГ), однако большинство этих исследований носили ретроспективный характер и отличались малой выборкой. Не смотря на отсутствие убедительных доказательств, современные рекомендации предлагают использование антикоагулянтов у больных с ИЛГ, но в то же время представляют неоднозначную рекомендацию для других форм ЛАГ [3]. Так, ситуация ещё менее ясна для пациентов с другими формами ЛАГ, для которых нет почти никаких опубликованных доказательств «за» или «против» использования антикоагулянтов. Некоторые из этих пациентов подвержены повышенному риску кровотечений, особенно пациенты с заболеваниями соединительной ткани, врожденными пороками сердца и заболеваниями печени [4; 5; 6].

Таблица 1. Фармакокинетические свойства НОАК (ТС_{max} – время достижения максимальной концентрации в плазме крови, T_{1/2} – время полувыведения) [44]

Препарат	ТС _{max} , ч	T _{1/2} , ч	Биодоступность	Связь с белками плазмы крови
Ривароксабан	2-4	5-9 ч**	80-100%	92-95%
Дабигатран	0,5-2	12-14	6,5%	34-35%
Апиксабан	3-4	12	50%	87%

ОРАЛЬНЫЕ АНТИКОАГУЛЯНТЫ ПРИ ЛАГ

В течение длительного времени основным оральным антикоагулянтом, применяемым для лечения и профилактики тромботических осложнений, был синтетический антагонист витамина К – препарат варфарин. Необходимо отметить, что и по настоящее время он остается наиболее часто назначаемым лекарственным средством этой группы. Однако опасность развития побочных эффектов на фоне его применения, таких как кровотечение, сложности в применении (достаточно длительный период восстановления нормальной свертываемости крови после отмены препарата, подбор дозы и регулярный контроль МНО) обусловили потребность в более безопасных и удобных в применении новых пероральных антикоагулянтов (НОАК). В настоящее время в России зарегистрированы 3 препарата: дабигатран, ривароксабан, апиксабан (табл. 1), отличающиеся сниженным риском геморрагических событий и не требующие контроля МНО (табл. 2).

М. Delbeck и соавт. на животных моделях сравнивали действие прямого ингибитора Ха фактора, ривароксабана, с вар-

фаринном и эноксапаринном на профилактику дисфункции и гипертрофии правого желудочка при монокроталиновой модели легочной гипертензии. Так, крысы линии Спрег-Доули (n=10 в каждой группе) были рандомизированы для получения ривароксабана, варфарина, эноксапарина или плацебо прежде, чем получить подкожную инъекцию 60 мг/кг монокроталина или солевого раствора. Ривароксабан и эноксапарин давали в течение 28 дней, начиная за 4 ч до инъекции монокроталина; терапия варфарином продолжалась в течение 35 дней, начиная за 7 дней до инъекции монокроталина. Гемодинамические показатели и показатели гипертрофии оценивались через 28 дней после введения монокроталина. Ривароксабан дозо-зависимо снижал систолическое и повышенное конечно-диастолическое давление в правом желудочке и уменьшал гипертрофию правого желудочка. Варфарин только снижал повышенное давление в правом желудочке. Эноксапарин не имел никакого эффекта ни на один параметр. Серьезное кровотечение возникло у четырех и пяти крыс группы варфарина и эноксапарина, соответственно, тогда как никаких кровотечений не наблюдалось у крыс группы ривароксабана. Таким образом, авторы пришли к выводу, что селективное, прямое ингибирование Ха фактора ривароксабаном эффективно предотвращало дисфункцию и гипертрофию правого желудочка у крыс, которым вводили монокроталин, что указывает на роль факторов свертываемости при экспериментальной легочной гипертензии. В связи с чем следует провести клиническое исследование по воздействию ранней и продолжительной терапии ингибитора Ха фактора, такого как ривароксабан, на течение ЛАГ [41].

ОРАЛЬНЫЕ АНТИКОАГУЛЯНТЫ ПРИ ИЛГ

В ряде работ, опубликованных, главным образом, в 1970-е годы, С.А. Wagenvoort и соавт. описали тромбоз мелких ветвей легочных артерий как одну из типичных гистопатологических особенностей ИЛГ, в то время носившей название первичной легочной гипертензии [7; 8; 9]. Это наблюдение, вместе с исследованиями, демонстрирующими повышенную свертываемость крови у больных с тяжелой легочной гипертензией, привели к гипотезе, что тромбоз *in situ* измененных легочных сосудов может способствовать прогрессированию заболевания, а антикоагулянтная терапия может иметь положительный эффект [10; 11; 12]. Поддерживая эту гипотезу, V. Fuster и соавт. в 1984 году опубликовали результаты наблюдательного исследования, которое подтвердило наличие тромботических повреждений легочных сосудов у пациентов с ИЛГ и продемонстрировало на основе ретроспективного анализа 120 пациентов, что использование антикоагулянтов связано с лучшими показателями выживаемости [13]. В более позднем исследовании S. Rich и соавт. показатели выживаемости были также выше у больных, получавших антикоагулянты. В данном исследовании показанием для назначения антикоагулянтов служили

отклонения в перфузии легких при сцинтиграфическом исследовании [14]. Систематический обзор литературы обнаружил 7 исследований, в 5 из которых антикоагулянтная терапия имела положительный эффект и в 2 – эффект был отрицательный [15]. До сих пор не было проведено проспективного рандомизированного клинического исследования по оценке использования антикоагулянтов у больных с ИЛГ. Существует четкое патофизиологическое объяснение для использования антикоагулянтов у больных с ИЛГ, которое поддержано предварительными клиническими данными, но научные доказательства остаются ограниченными [3].

Учитывая отсутствие точных доказательств в пользу использования антикоагулянтов у пациентов с ЛАГ, существует противоположное мнение. Так, вышеупомянутые данные были получены во времена, когда еще не были доступны почти никакие патогенетические методы лечения для ЛАГ. Развитие применения эффективной ЛАГ-специфической терапии привело к улучшениям со стороны гемодинамики, двигательной активности и выживаемости [16; 17]. В то же время, по крайней мере в Европе, изменилась демография этих пациентов, и теперь ЛАГ часто диагностируют у пожилых пациентов с множественными коморбидными состояниями [18; 19; 20; 21]. В связи с чем, неясно насколько необходима антикоагулянтная терапия таким пациентам, особенно учитывая, что уровень кровотечения у пациентов с ИЛГ составляет 5,4 в 100 лет и 19 в 100 лет у ЛАГ, ассоциированной с заболеваниями соединительной ткани [22].

К.М. Olsson и соавт. описали европейский реестр COMPERA, который проспективно регистрирует пациентов с легочной гипертензией. Выборка состояла из 1283 пациентов с недавно диагностированной ЛАГ. Антикоагулянтная терапия применялась в 66% случаев из 800 пациентов с ИЛГ и в 43% случаев из 483 пациентов с другими формами ЛАГ. У больных с ИЛГ трехлетняя выживаемость на антикоагулянтной терапии была достоверно выше, по сравнению с пациентами, в схему лечения которых никогда не входили антикоагулянты ($P=0,006$). Многофакторный регрессионный анализ подтвердил благоприятное воздействие антикоагулянтов на выживаемость пациентов с ИЛГ (отношение рисков, 0,79; ДИ 95%, 0,66–0,94). Напротив, использование антикоагулянтов у пациентов с другими формами ЛАГ не было связано с увеличением выживаемости, по факту, имела место тенденция худшего исхода у пациентов с ЛАГ, ассоциированной со склеродермией ($P=0,08$). Таким образом, эти данные свидетельствуют в пользу применения антикоагулянтов у больных с ИЛГ, но не с другими формами ЛАГ [3].

D. Caldeira и соавт. в системном обзоре и мета-анализе стремились определить воздействие оральных антикоагулянтов на выживаемость пациентов с ЛАГ. Однако не было найдено ни одного рандомизированного контролируемого исследования. Так, в мета-анализ были включены 9 когортных исследо-

Таблица 2. НОАК в сравнении с варфарином [45]

	Инсульт/ ТЭ	ИИ/не уточнённый	Геморрагический инсульт	Большие кровотечения	ЖКТ кровотечения	ССС	Смерть от всех причин
Дабигатран 150	↓ на 34%	↓ на 24%	↓ на 74%	одинаково	↑ ОР на 50%	↓ ОР на 15%	↓ на 12% $p=0,051$
Дабигатран 110	одинаково	одинаково	↓ на 69%	↓ на 20%	одинаково	одинаково	одинаково
Ривароксабан	одинаково	одинаково	↓ на 40%	одинаково	↑ ОР в 3 раза	одинаково	одинаково, $p=0,09$
Апиксабан	↓ на 21%	одинаково	↓ на 49%	↓ на 31%	одинаково	одинаково	↓ на 11%

ваний: 2 проспективных [14; 23] и 7 ретроспективных [3; 24; 13; 25; 26; 27; 28], включающих 1730 пациентов с ЛАГ. Прием оральных антикоагулянтов (варфарина) был связан со снижением риска смертности на 31% (HR 0,69; 95% CI: 0,57–0,82; I²=28%). Анализ чувствительности показал подобные результаты и никакой значимой разнородности. Таким образом, авторы пришли к выводу, что нет никаких рандомизированных доказательств в поддержку приема оральных антикоагулянтов у больных ИЛГ. Объединенные результаты когортных исследований склоняются в пользу оральных антикоагулянтов, в связи с улучшением выживаемости. Однако всё равно существует необходимость прагматичных рандомизированных доказательств с четким ответом на этот важный клинический вопрос [29].

ОРАЛЬНЫЕ АНТИКОАГУЛЯНТЫ ПРИ ЛАГ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Известно, что системная склеродермия представляет собой аутоиммунный коллагеноз, характеризующийся васкулопатией и фиброзом и встречающийся у более чем 2 миллионов человек во всем мире [30]. Достоверно установлено, что ЛАГ является одной из главных причин смерти при системной склеродермии, что составляет 30–40% от всех летальных исходов при данном заболевании [31; 32; 33]. Нелеченная ЛАГ, ассоциированная с системной склеродермией, быстро приводит к фатальному течению со смертельным исходом от правожелудочковой сердечной недостаточности и аритмий [34].

Тромбоз *in situ* является частью ЛАГ, ассоциированной с системной склеродермией, проявляющийся венозными и артериальными тромбозами периферических легочных сосудов мелкого калибра и имеющий общие гистологические признаки с ИЛГ [35]. В то время как несколько наблюдательных исследований, включая австралийское когортное исследование по склеродермии, продемонстрировали положительное влияние антикоагулянтной терапии на выживаемость пациентов с ЛАГ, другие наблюдательные исследования не поддержали этого мнения [36; 37; 38; 3; 29]. Необходимо отметить, что многие пациенты, включенные в эти исследования, не находились на достаточной ЛАГ-специфической терапии, и большинство из них страдало ИЛГ [29; 36]. Напротив, данные австралийского когортного исследования по склеродермии продемонстрировали положительное влияние на выживание у пациентов, получающих антикоагулянты и адекватную ЛАГ-специфическую терапию. В группе ЛАГ, ассоциированной с заболеваниями соединительной ткани (95%, которых были пациенты с ЛАГ, ассоциированной с системной склеродермией), медиана выживания составила только 5 лет, наблюдалось предполагаемое 5-кратное сокращение смертности при терапии варфарином, назначенной по усмотрению врача, в среднем на 2,6±1,8 лет [23].

А. Calderone и соавт. представили объяснение и методологию фазы III рандомизированного контролируемого исследования по оценке эффективности, безопасности и рентабельности приема антикоагулянтов при ЛАГ, ассоциированной с системной склеродермией. В данном исследовании сравнивается терапия 2,5 мг апиксабана с плацебо в параллельных группах, рандомизированных в соотношении 1:1, в обеих группах препарат принимают дважды в день в течение 3 лет как дополнение к постоянной пероральной ЛАГ-специфической терапии. Первичными конечными точками будет время до смерти или клиническое ухудшение ЛАГ.

Вторичные результаты будут включать функциональную способность, связанную с качеством жизни и развитием неблагоприятных событий. Также будет оцениваться рентабельность терапии антикоагулянтами против плацебо. Необходимо отметить, что это первое клиническое исследование, целью которого оценить эффективность, безопасность и рентабельность антикоагулянтной терапии как компонента лечения ЛАГ, ассоциированной с системной склеродермией. С целью минимизирования предвзятости данное исследование является слепым рандомизированным плацебо-контролируемым. Выбор апиксабана в дозе 2,5 мг два раза в сутки в качестве антикоагулянтной терапии основан на соображении соотношения риска-пользы при ЛАГ, ассоциированной с системной склеродермией [39].

ОРАЛЬНЫЕ АНТИКОАГУЛЯНТЫ ПРИ ЛАГ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА (ЛАГ-ВПС)

Пороки сердца и связанных с ним крупных сосудов являются самыми частыми среди врожденных аномалий. Вследствие улучшенной диагностики данных заболеваний приблизительно 90% пациентов с врожденными пороками сердца (ВПС) достигают взрослой жизни. В 10% случаев быстро или со временем развивается ЛАГ, которая снижает толерантность к физическим нагрузкам и ухудшает прогноз. Данные по ситуации с такими пациентами ограничены. Продолжающийся проспективный регистр недавно иницированных методов лечения для легочной гипертензии COMPERA включает взрослых пациентов со всеми формами легочной гипертензии, которые получают ЛАГ-специфическую терапию. Так, с 16 ноября 2012 в базе данных 8% составили 3642 пациента с ЛАГ-ВПС. Средний возраст этих пациентов составил 39 лет, мужчины в 39%, средняя дистанция по тесту 6-минутной ходьбы составила 370±102 метра, функциональном классе по NYHA I/II – в 39%, III – в 59% и IV – в 3% случаев. Среднее качество жизни в визуальной аналоговой шкале из 100 пунктов (EQ-5 D) равнялось 51. Пациенты с ЛАГ-ВПС в 80% случаев получали монотерапию и 9% комбинированную ЛАГ-специфическую терапию и в 11% – лекарства, не относящиеся к терапии ЛАГ. Только в 20% случаев пациенты принимали оральные антикоагулянты. Предполагается, что 4-летняя выживаемость пациентов с ЛАГ-ВПС составила 79%, по сравнению с 72% у больных с идиопатической ЛАГ. Согласно данным регистра, пациенты с ЛАГ-ВПС снизили толерантность к физическим нагрузкам и существенно снизили качество жизни. Они получают комбинированную терапию и оральные антикоагулянты реже, чем пациенты с ИЛГ, однако их выживаемость выше [40].

ВЫВОДЫ

Таким образом, проблема антикоагулянтной терапии при ЛАГ остается актуальной и не решенной по настоящее время. Учитывая наличие доказанных патогенетических механизмов повышенного тромбообразования у таких пациентов, большинство исследователей склоняется в пользу антикоагулянтной терапии. Принимая во внимание результаты, полученные на животных моделях, а также предварительные результаты рандомизированного плацебо-контролируемого исследования с апиксабаном, не исключается положительная роль на прогноз и снижение риска тромбообразования у пациентов, принимающих новые пероральные антикоагулянты, однако это требует проведения дальнейших клинических испытаний.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

- Galie` N., Humbert M., Vachiery J.-L. et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension // *Eur Heart J.* – 2016. – Vol. 37. – P. 67 – 124.
- Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Наконечников С.Н. Итоги Европейского конгресса кардиологов 2015 года: новая версия рекомендаций по диагностике и лечению легочной гипертензии // *Евразийский кардиологический журнал.* – 2015. – Vol. 4. – P. 3-10. / Chazova I.Ye., Martynyuk T.V., Nakonechnikov S.N. Results of the European Congress of Cardiology 2015: a new version of the recommendations for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension // *Eurasian Cardiology Journal.* – 2015. – Vol. 4. – P. 3-10 [in Russian].
- Olsson K.M., Delcroix M., Ghofrani H.A. et al. Anticoagulation and Survival in Pulmonary Arterial Hypertension Results From the Comparative, Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension (COMPERA) // *Circulation.* – 2014. – Vol. 129. – P. 57-65.
- Johnson S.R., Granton J.T., Mehta S. Thrombotic arteriopathy and anticoagulation in pulmonary hypertension // *Chest.* – 2006. Vol. 130. – P. 545–552.
- Opitz C.F., Kirch W., Mueller E.A. et al. Bleeding events in pulmonary arterial hypertension // *Eur J Clin Invest.* – 2009. – Vol. 39. – Suppl 2. – P. 68–73.
- Sandoval J., Santos L.E., Córdova J. et al. Does anticoagulation in Eisenmenger syndrome impact long-term survival? // *Congenit Heart Dis.* – 2012. – Vol. 7. – P. 268-276.
- Wagenvoort C.A., Wagenvoort N. Primary pulmonary hypertension: A pathologic study of the lung vessels in 156 clinically diagnosed cases // *Circulation.* – 1970. – Vol. 42. – P. 1163-1184.
- Wagenvoort C.A. Vasoconstrictive primary pulmonary hypertension and pulmonary veno-occlusive disease // *Cardiovasc Clin.* – 1972. – Vol. 4. – P. 97–113.
- Wagenvoort C.A., Wagenvoort N. Pathology of the Eisenmenger syndrome and primary pulmonary hypertension // *Adv Cardiol.* – 1974. – Vol. 11. – P.123–130.
- Huber K., Beckmann R., Frank H. et al. Fibrinogen, t-PA, and PAI-1 plasma levels in patients with pulmonary hypertension // *Am J Respir Crit Care Med.* – 1994. – Vol. 150. – P. 929-933.
- Hoeper M.M., Sosada M., Fabel H. Plasma coagulation profiles in patients with severe primary pulmonary hypertension // *Eur Respir J.* – 1998. – Vol.12. – P. 1446–1449.
- Bonderman D., Turecek P.L., Jakowitsch J. et al. High prevalence of elevated clotting factor VIII in chronic thromboembolic pulmonary hypertension // *Thromb Haemost.* – 2003. – Vol. 90. – P. 372–376.
- Fuster V., Steele P.M., Edwards W.D. et al. Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis // *Circulation.* – 1984. – Vol. 70. – P. 580–587.
- Rich S., Kaufmann E., Levy P.S. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension // *N Engl J Med.* – 1992. – Vol. 327. – P. 76–81.
- Johnson S.R., Mehta S., Granton J.T. Anticoagulation in pulmonary arterial hypertension: a qualitative systematic review // *Eur Respir J.* – 2006. – Vol. 28. – P. 999–1004.
- Galiè N., Manes A., Negro L. et al. A meta-analysis of randomized controlled trials in pulmonary arterial hypertension // *Eur Heart J.* – 2009. – Vol. 30. – P. 394–403.
- Humbert M., Sitbon O., Chaouat A. et al. Survival in patients with idiopathic, familial, and anorexigen-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era // *Circulation.* – 2010. – Vol. 122. – P. 156–163.
- Frost A.E., Badesch D.B., Barst R.J. et al. The changing picture of patients with pulmonary arterial hypertension in the United States: how REVEAL differs from historic and non-US Contemporary Registries // *Chest.* – 2011. – Vol. 139. – P. 128–137.
- Badesch D.B., Raskob G.E., Elliott C.G. et al. Pulmonary arterial hypertension: baseline characteristics from the REVEAL Registry // *Chest.* – 2010. – Vol. 137. – P. 376–387.
- Hoeper M.M., Huscher D., Ghofrani H.A. et al. Elderly patients diagnosed with idiopathic pulmonary arterial hypertension: Results from the COMPERA registry // *Int J Cardiol.* – 2013. – Vol. 168. – P. 871–880.
- Ling Y., Johnson M.K., Kiely D.G. et al. Changing demographics, epidemiology, and survival of incident pulmonary arterial hypertension: results from the pulmonary hypertension registry of the United Kingdom and Ireland // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2012. – Vol. 186. – P. 790–796.
- Henkens I.R., Hazenoot T., Boonstra A. et al. Major bleeding with vitamin K antagonist anticoagulants in pulmonary hypertension // *Eur Respir J.* – 2013. – Vol. 41. – P. 872–878.
- Ngian G.S., Stevens W., Prior D., et al. Predictors of mortality in connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension: a cohort study // *Arthritis Res Ther.* – 2012. – Vol. 14. – P. 213.
- Storstein O., Efskind L., Müller C. et al. Primary pulmonary hypertension with emphasis on its etiology and treatment // *Acta Med Scand.* – 1966. – Vol. 179. – P. 197-212.
- Ogata M., Ohe M., Shirato K. et al. Effects of a combination therapy of anticoagulant and vasodilator on the long-term prognosis of primary pulmonary hypertension // *Jpn Circ J.* – 1993. – Vol. 57. – P. 63-9.
- Frank H., Mlczech J., Huber K. et al. The effect of anticoagulant therapy in primary and anorectic drug-induced pulmonary hypertension // *Chest.* – 1997. – Vol. 112. – P. 714-21.
- Kawut S.M., Horn E.M., Berekashvili K.K. et al. New predictors of outcome in idiopathic pulmonary arterial hypertension // *Am J Cardiol.* – 2005. – Vol. 95. – P.199-203.
- Saeed W., Tiawari N., Sardar M.R. et al. Effect of Warfarin on Long Term Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) Mortality: Change of facts? // *Circulation.* – 2011. – Vol. 124. – P. A16034.
- Caldeira D., Loureiro M.J., Costa J. et al. Oral anticoagulation for pulmonary arterial hypertension: systematic review and meta-analysis // *Can J Cardiol.* – 2014. – Vol. 30. – P. 879–87.
- Geyer M., Müller-Ladner U. The pathogenesis of systemic sclerosis revisited // *Clin Rev Allergy Immunol.* – 2011. – Vol. 40. – P. 92–103.
- Nikpour M., Baron M. Mortality in systemic sclerosis: lessons learned from population-based and observational cohort studies // *Curr Opin Rheumatol.* – 2014. – Vol. 26. – P. 131–7.
- Komócsi A., Vorobcsuk A., Faludi R. et al. The impact of cardiopulmonary manifestations on the mortality of SSc: a systematic review and meta-analysis of observational studies // *Rheumatology (Oxford).* – 2012. – Vol. 51. – P.1027–36.
- Elhai M., Meune C., Avouac J. et al. Trends in mortality in patients with systemic sclerosis over 40 years: a systematic review and meta-analysis of cohort studies // *Rheumatology (Oxford).* – 2012. – Vol. 51. – P. 1017–26.
- Tyndall A.J., Bannert B., Vonk M., et al. Causes and risk factors

- for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database // *Ann Rheum Dis.* – 2010. – Vol. 69. – P. 1809–15.
35. Berger G., Azzam Z.S., Hoffman R., et al. Coagulation and anticoagulation in pulmonary arterial hypertension // *Isr Med Assoc J.* – 2009. – Vol. 11. – P. 376–9.
36. Johnson S.R., Granton J.T., Tomlinson G.A. et al. Warfarin in systemic sclerosis-associated and idiopathic pulmonary arterial hypertension. A Bayesian approach to evaluating treatment for uncommon disease // *J Rheumatol.* – 2012. – Vol. 39. – P. 276–85.
37. Nikpour M., Stevens W., Proudman S.M., et al. Should patients with systemic sclerosis-related pulmonary arterial hypertension be anticoagulated? // *Intern Med J.* – 2013. – Vol. 43. – P. 599–603.
38. Preston I.R., Roberts K.E., Miller D.P., et al. Effect of warfarin treatment on survival of patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) in the Registry to Evaluate Early and Long-Term PAH Disease Management (REVEAL) // *Circulation.* – 2015. – Vol. 132. – P. 2403–11.
39. Calderone A., Stevens W., Prior D., et al. Multicentre randomised placebo-controlled trial of oral anticoagulation with apixaban in systemic sclerosis-related pulmonary arterial hypertension: the SPHInX study protocol // *BMJ Open.* – 2016. – Vol. 6. – e011028.
40. Kaemmerer H., Gorenflo M., Hoepfer M. et al. Pulmonary arterial hypertension in patients with congenital heart disease: current issues and health care situation // *Dtsch Med Wochenschr.* – 2013. – Vol. 138. – P. 1247–52.
41. Delbeck M., Nickel K.F., Perzborn E. et al. A role for coagulation factor Xa in experimental pulmonary arterial hypertension // *Cardiovascular Research.* – 2011. – Vol. 92. – P. 159–168.
42. Kim N.H., Delcroix M., Jenkins D.P. et al. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension // *J Am Coll Cardiol.* – 2013. – Vol. 62(Suppl). – P. 92–99.
43. Мартынюк Т.В., Дадачева З.Х., Чазова И.Е. Возможности медикаментозного лечения хронической тромбоэмболической легочной гипертензии // *Атеротромбоз.* – 2015. – № 1. – С. 87–98. / Martyniuk T.V., Dadacheva Z.Kh., Chazova I.Ye. Possibilities of drug treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension // *Atherothrombosis.* – 2015. – No. 1. – P. 87–98 [in Russian].
44. Дьяков И. Новые оральные антикоагулянты - место на отечественном фармацевтическом рынке // *Ремедиум.* – 2015. / Dyakov I. New oral anticoagulants – a place on the domestic pharmaceutical market // *Remedium.* – 2015 [in Russian].
45. Панченко Е.П. Новые пероральные антикоагулянты у больных неклапанной фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек // *Атеротромбоз.* – 2015. – № 2. – С. 51–57. / Panchenko E.P. New oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation and chronic kidney disease // *Atherothrombosis.* – 2015. – No. 2. – P. 51–57 [in Russian].



Gratsianskaya S.Ye., Martynyuk T.V., Nakonechnikov S.N., Chazova I.Ye.

ORAL ANTICOAGULANTS IN PATIENTS WITH DIFFERENT FORMS OF PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION, ASPECTS OF THE PROBLEM

Institute of Cardiology named after A.L. Myasnikov of the National Medical Research Center for Cardiology Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

SUMMARY

The use of direct oral anticoagulants in patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) has remained a controversial issue for a decade. Despite the lack of solid evidence from well-controlled prospective trials, anticoagulation has been recommended for patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension (IPAH), but it is unclear whether this recommendation should be

extrapolated to patients with other forms of PAH. In this review, we discuss the current opportunities and problematic aspects of oral anticoagulation therapy in different forms of PAH, the influence on disease course and prognosis.

Keywords: *pulmonary arterial hypertension, idiopathic pulmonary arterial hypertension, direct oral anticoagulants, thrombosis in situ.*

Information about authors:

Sergey N. Nakonechnikov	Deputy director general of the National Medical Research Center for Cardiology of the Ministry of Health, 121552, Moscow, 3rd Street Cherepkovskaya, Building 15a, 8-495-414-61-18; snn_cardio@mail.ru
Tamila V. Martynyuk	MD, leading researcher, head of the department of pulmonary hypertension and heart disease of Scientific research institute of clinical cardiology of A.L. Myasnikov of the National Medical Research Center for Cardiology of the Ministry of Health, 121552, Moscow, 3rd Street Cherepkovskaya, Building 15a, 8-495-414-64-50; trukhiniv@mail.ru
Irina Ye. Chazova	Academician of Russian Academy of Sciences, Professor, MD, Director of Scientific research institute of clinical cardiology of A.L. Myasnikov of the National Medical Research Center for Cardiology of the Ministry of Health, Head of Department of Scientific research institute of clinical cardiology of A. L. Myasnikov, 121552, Moscow, 3rd Street Cherepkovskaya, Building 15a, 8-495-415-52-05; c34h@yandex.ru
Corresponding author: Svetlana Ye. Gratsianskaya	Medical resident of the department of pulmonary hypertension and heart disease of Scientific research institute of clinical cardiology of A.L. Myasnikov of the National Medical Research Center for Cardiology of the Ministry of Health of the Ministry of Health, 8-495-414-68-42, svetik_lap@mail.ru

✉ svetik_lap@mail.ru

For citation: Gratsianskaya S.E., Martynyuk T.V., Nakonechnikov S.N., Chazova I.Ye. Oral anticoagulants in patients with different forms of pulmonary arterial hypertension, aspects of the problem. Eurasian heart journal. 2017, November 25; 4:128-132 [in Russian].

Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a condition, which is very often diagnosed at a late stage, with the functional class of pulmonary hypertension of III or IV level, according to the classification of the World health organization, and results in severe right heart failure and death. The diagnostic criteria for PAH include the level of mean pulmonary artery pressure ≥ 25 mmHg provided by right heart catheterization; pulmonary artery occlusion pressure ≤ 15 mmHg; pulmonary vascular resistance > 3 Wood units, if precapillary pulmonary hypertension is not associated with lung disease, chronic thromboembolic pulmonary hypertension and other rare diseases had been excluded [1;2].

Thus, chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) is considered a unique and potentially curable form of pulmonary hypertension. CTEPH is characterized by mechanical obstruction of pulmonary elastic-type arteries due to organized blood clots. The pathophysiological basis is the formation of thrombotic masses not undergone lysis and then to fibrosis, which leads to mechanical obstruction of pulmonary arteries. The causes are alterations in coagulation cascade and clotting, including the dysfunction of endothelial cells and platelets [42]. Therefore, in contrast to PAH, patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension require life-long oral anticoagulants, including patients who previously underwent surgical treatment [43].

Four main pathogenetic mechanisms of PAH are known: vasoconstriction, reduction of the pulmonary vascular bed, decreased compliance of the pulmonary vessels, obliteration of pulmonary vessels (thrombosis in situ, proliferation of smooth muscle cells) (fig. 1). To date, processes that play a starting role in the development of pathological changes in the pulmonary vessels in pulmonary hypertension have not been determined. The modern theory of the pathogenesis of pulmonary hypertension focuses on the dysfunction of endothelium or its damage, leading to disruption of the balance between vasoconstriction and vasodilating substances and the development of vasoconstriction. The release of unidentified chemotactic agents from the damaged endothelial cells induces the migration of smooth muscle cells to the intima of pulmonary arterioles. Secretion of locally active mediators with a pronounced vasoconstrictor effect contributes to the development of thrombosis in situ, transforming the status of the pulmonary vascular bed from the normal anticoagulant state (due to the liberation of prostacyclin and inhibitor of tissue plasminogen activator) into the procoagulant. As a result, we see the formation of a vicious circle: damage of the endothelium steadily progresses and leads to remodeling of pulmonary vessels, increases vascular obstruction and obliteration. Thus, pathological processes involve all layers of the vascular wall and several cell types – endothelial, smooth muscle, and fibroblasts. There is an increased production of the extracellular matrix including collagen, elastin, fibronectin, and tenascin in the adventitia. Inflammatory cells and platelets also play a significant role in the development of pulmonary hypertension. In the blood plasma of patients with pulmonary hypertension levels of proinflammatory cytokines are increased, metabolism of serotonin is disturbed in platelets. Thus, the imbalance between thrombotic, mitogenic, proinflammatory, vasoconstrictive factors and reverse action mechanisms – anticoagulant, antimutagenic, vasodilating – promotes vasoconstriction and thrombosis, proliferative and inflammatory changes in the pulmonary microcirculatory bed [2].

The use of anticoagulants in patients with PAH has remained a contentious issue for decades.

Several clinical trials have shown a beneficial effect of anticoagulant therapy on the prognosis of patients with idiopathic pulmonary hypertension; however, most of these studies were

Pulmonary Arterial Hypertension: histopathological features

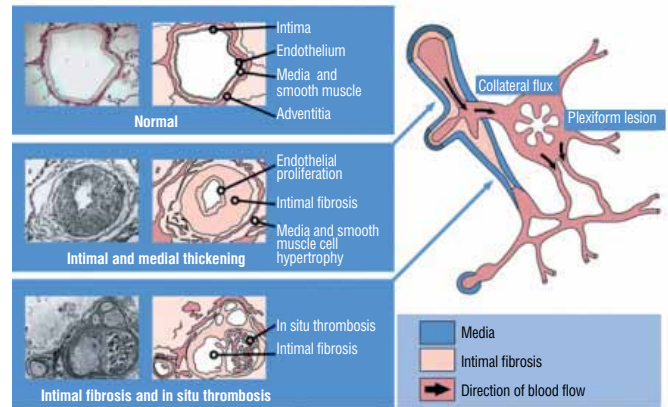


Figure 1. Pathogenetic aspects of pulmonary arterial hypertension

retrospective and had a small sample. Despite the lack of conclusive evidence, current recommendations suggest the use of anticoagulants in patients with idiopathic pulmonary hypertension, but at the same time, are vague on its use in other forms of PAH [3]. So, the situation is even less clear for patients with other forms of PAH for which there is almost no published evidence for or against the use of anticoagulants. Some of these patients are at increased risk of bleeding, especially patients with connective tissue diseases, congenital heart defects and liver diseases [4; 5; 6].

ORAL ANTICOAGULANTS IN PULMONARY HYPERTENSION

For a long time, the main oral anticoagulant used for the treatment and prevention of thrombotic complications was a synthetic antagonist of vitamin K – warfarin. It should be noted that at present, it remains the most commonly prescribed drug in this group. However, the risk of side effects, such as bleeding, difficulty in use (a prolonged period of restoration of normal coagulation after discontinuation, dosing and regular monitoring of the INR) have led to the need for more safe and convenient new oral anticoagulants (NOACs). Currently, there are three NOACs, registered in Russia: dabigatran, rivaroxaban, apixaban (table 1), where in a reduced risk of hemorrhagic events and not requiring INR monitoring (table 2).

Table 1. The pharmacokinetic properties of the NOACs (TCmax –time to reach maximum concentration in plasma, T1/2 – half-time elimination)

Drug	TCmax, h	T1/2, h	Bioavailability	Association with blood plasma proteins
Rivaroxaban	2-4	5-9 ч**	80-100%	92-95%
Dabigatran	0,5-2	12-14	6,5%	34-35%
Apixaban	3-4	12	50%	87%

M. Delbeck et al., used animal models to compare the effects of a direct inhibitor of Xa factor, rivaroxaban, to warfarin and enoxaparin on the prevention of dysfunction and hypertrophy of the right ventricle in monocrotaline model of pulmonary hypertension. Thus, the Sprague-Dawley rats (n=10 in each group) were randomized to receive either rivaroxaban, or warfarin, or enoxaparin, or placebo before receiving a subcutaneous injection of 60 mg/kg monocrotaline or saline. Rivaroxaban and enoxaparin were given for 28 days starting 4 h before the injection of monocrotaline; therapy with warfarin was continued for 35 days starting 7 days before the injection of monocrotaline. Hemodynamic parameters and parameters of hypertrophy were evaluated 28 days after administration of monocrotaline. Rivaroxaban dose-dependently

decreased systolic and decreased elevated end-diastolic pressure in the right ventricle and reduced right ventricular hypertrophy. Warfarin only reduced elevated blood pressure in the right ventricle. Enoxaparin did not affect any parameter. Serious bleeding occurred in four and five rats in warfarin and enoxaparin groups, respectively, whereas no bleeding was observed in rivaroxaban group. Thus, the authors concluded that selective, direct inhibition of factor Xa by rivaroxaban effectively prevented dysfunction, and right ventricular hypertrophy in rats, that received an injection of monocrotaline. This indicates the role of clotting factors in experimental pulmonary hypertension. Therefore, a clinical study on effects of early and continuous therapy of inhibitor of factor Xa, such as rivaroxaban, for PAH is advocated [41].

ORAL ANTICOAGULANTS IN IDIOPATHIC PULMONARY HYPERTENSION

In a number of studies, published mainly in the 1970s, C. A. Wagenvoort et al. described the thrombosis of small branches of pulmonary arteries as one of the typical histopathological features of idiopathic pulmonary hypertension at that time referred to as primary pulmonary hypertension [7; 8; 9]. This observation, along with studies, showing an increased blood clotting in patients with severe pulmonary hypertension, led to the hypothesis that thrombosis in situ in altered pulmonary vessels may contribute to the progression of the disease, and anticoagulant therapy might have had a positive effect [10; 11; 12]. Supporting this hypothesis, in 1984 V. Fuster et al., published the results of the observational study, which confirmed the presence of thrombotic pulmonary vascular lesions in patients with idiopathic pulmonary hypertension and showed, based on retrospective analysis of 120 patients, that the use of anticoagulants was associated with better survival [13]. Later S. Rich et al. also found survival rates to be higher among patients receiving anticoagulants. In this study, the indication for oral anticoagulants were abnormalities in lung perfusion on scintigraphy [14]. A systematic review of the literature found 7 studies, 5 of which showed that anticoagulant therapy had a positive effect and 2 – that effect was negative [15]. So far, there has been no prospective randomized clinical studies, evaluating the use of anticoagulants in patients with idiopathic pulmonary hypertension. There is a clear pathophysiological rationale for the use of anticoagulants in patients with idiopathic pulmonary hypertension, which is supported by preliminary clinical data, but the scientific evidence remains limited [3].

Given the scarcity of data supporting the use of anticoagulants in patients with PAH, an opposite opinion exists. The above mentioned evidence were obtained at the time when almost no pathogenetic methods of treatment of PAH were available. Wider use of effective specific therapy has led to improved hemodynamics, physical activity and survival in patients with PAH [16; 17]. At the same time, at least in Europe, the demographics of these patients has changed, and now PAH is often diagnosed in elderly patients with

multiple comorbidities [18; 19; 20; 21]. Therefore, it is unclear how necessary is anticoagulant therapy is to these patients, especially when the incidence of bleeding in patients with idiopathic pulmonary hypertension is 5.4 in 100 years and 19 in 100 years in case of PAH, associated with connective tissue diseases [22].

K.M. Olsson et al. described the European COMPERA registry, which prospectively records patients with pulmonary hypertension. The sample included 1283 patients with newly diagnosed PAH. Anticoagulant therapy was used in 66% of 800 patients with idiopathic pulmonary hypertension, and 43% of 483 patients with other forms of PAH. Patients with idiopathic pulmonary hypertension had a three-year survival rate of anticoagulant therapy significantly higher compared with those who had never taken anticoagulants ($P=0,006$). Multivariate regression analysis confirmed the beneficial effect of anticoagulation on the survival in patients with idiopathic PAH (risk ratio, 0,79; 95% CI, 0,66–0,94). On the contrary, the use of anticoagulants in patients with other forms of PAH was not associated with increased survival, in fact, there was a trend towards worse outcomes in patients with PAH associated with scleroderma ($P=0,08$). Thus, these data favor the use of anticoagulants in patients with idiopathic PAH but not with other forms of PAH [3].

D. Caldeira et al. in a systematic review and meta-analysis sought to determine the effects of oral anticoagulants on survival in patients with PAH. However, no randomized controlled studies were found. So, in the meta-analysis were included 9 cohort studies: 2 prospective [14; 23] and 7 retrospective [3; 24; 13; 25; 26; 27; 28], including 1730 patients with PAH. Oral anticoagulation (warfarin) was associated with 31% mortality risk reduction (HR 0,69; 95% CI: 0,57–0,82; $I^2=28\%$). The sensitivity analysis showed similar results and no significant heterogeneity. Thus, the authors concluded that there is no randomized evidence to support the use of oral anticoagulants in patients with idiopathic PAH. The pooled results of cohort studies favor oral anticoagulants for improved survival. However, there is still a need for a pragmatic randomized evidence with a clear answer to this important clinical question [29].

ORAL ANTICOAGULANTS IN PAH ASSOCIATED WITH CONNECTIVE TISSUE DISEASES

It is known that systemic scleroderma is an autoimmune collagenosis, characterized by vasculopathy and fibrosis and occurring in more than 2 million people worldwide [30]. It is well established that PAH is one of the main causes of death in systemic scleroderma, which is 30–40% of all deaths from this disease [31; 32; 33]. Untreated PAH in systemic scleroderma quickly leads to fatality from right heart failure and arrhythmias [34].

Thrombosis in situ is a part of PAH, associated with systemic scleroderma. It manifests with venous and arterial thromboses of the peripheral pulmonary vessels of small caliber and shares common histological features with idiopathic pulmonary hypertension [35]. While several observational studies, including

Table 2. The NOACs compared with warfarin [45]

	stroke/ thromboembolism	ischemic stroke /not specified	Hemorrhagic stroke	Large bleeding	Bleeding of the gastrointestinal tract	Cardiovascular disease	Death from all causes
Dabigatran 150	↓ on 34%	↓ on 24%	↓ on 74%	equally	↑ relative risk on 50%	↓ relative risk on 15%	↓ on 12% $p=0,051$
Dabigatran 110	equally	equally	↓ on 69%	↓ on 20%	equally	equally	equally
Rivaroxaban	equally	equally	↓ on 40%	equally	↑ relative risk of 3 times	equally	equally, $p=0,09$
Apixaban	↓ on 21%	equally	↓ on 49%	↓ on 31%	equally	equally	↓ on 11%

the Australian cohort study of scleroderma, demonstrated a positive effect of anticoagulant therapy on survival of patients with PAH, other observational studies did not support this view [36; 37; 38; 3; 29]. Of note is that many patients included in these studies were not administered with adequate specific therapy for PAH, and most of them suffered from idiopathic PAH [29; 36]. In contrast, data from the Australian cohort study in scleroderma demonstrated positive impact on survival in patients receiving anticoagulants and adequate specific therapy for PAH. In the group of PAH associated with connective tissue disorders (95% of which were patients with PAH associated with systemic scleroderma), median survival was only 5 years, and there was an estimated five-fold reduction in mortality if warfarin was used, prescribed at the doctor's discretion for an average of $2,6 \pm 1,8$ years [23].

A. Calderone et al. have presented an explanation and methodology of a phase III, randomized controlled trial that helps to assess the efficiency, safety and cost-effectiveness of anticoagulants in PAH, associated with systemic scleroderma. This study compares therapy with 2,5 mg of apixaban to placebo in parallel groups, randomized at a 1:1 ratio, in both groups the drug will be taken twice a day for 3 years as a supplement to ongoing oral specific therapy for PAH. The primary endpoint will be time to death or clinical deterioration of PAH. Secondary endpoints will include functional capacity associated with quality of life and occurrence of adverse events. Cost-effectiveness of anticoagulant therapy versus placebo will also be assessed. It should be noted, that this is the first clinical study, aimed at the evaluation of efficiency, safety, and cost-effectiveness of anticoagulant therapy, as a component of the treatment of the PAH, associated with systemic scleroderma. To minimize bias, the trial will be blind, randomized and placebo-controlled. The choice of apixaban at a dose of 2,5 mg twice a day as anticoagulant therapy is based on consideration of risk-benefit for PAH, associated with systemic scleroderma [39].

ORAL ANTICOAGULANTS IN PAH ASSOCIATED WITH CONGENITAL HEART DISEASE

Congenital malformations of the heart and its major blood vessels are the most frequent congenital abnormalities. As a result of improved detection, approximately 90% of patients with congenital heart disease (CHD) reach adulthood. PAH develops in 10% of cases either rapidly or over time, this reduces the exercise tolerance and worsens the prognosis. Data on these patients is limited. An ongoing prospective registry of newly initiated therapeutic methods for pulmonary hypertension COMPERA includes adult patients with all forms of PAH, who receive PAH-specific therapy. Since the November 16th, 2012, in the database has been gathered data on 3642 patients with PAH and congenital heart disease making up 8% of all. The average age of these patients was 39 years, males of 39%, the average distance of test 6-minute walk was 370 ± 102 meters, functional class NYHA I/II – in 39%, III in 59% and IV in 3% of cases. The average quality of life in visual analog scale of 100 points (EQ-5 D) was equal to 51. Patients with PAH and CHD in 80% of cases received monotherapy and 9% – a combined PAH specific therapy and in 11% – patients got drugs that are not related to the treatment of PAH. Only in 20% of cases, the patients received oral anticoagulants. It is assumed that the 4-year survival of patients with PAH-CHD was 79%, compared with 72% in patients with idiopathic PAH. According to the register, patients with PAH-CHD have reduced exercise tolerance and significantly reduced quality of life. They receive the combination therapy and oral anticoagulants less frequently than patients with idiopathic PAH, however, their survival rate is higher [40].

CONCLUSIONS

Thus, the problem of anticoagulant therapy in PAH patients remains relevant and has not resolved to the present time. Given the availability of proven pathogenic mechanisms of increased thrombosis in these patients, the majority of researchers tend to favor anticoagulant therapy. Taking into account the results obtained in animal models, and preliminary results of a randomized, placebo-controlled studies of apixaban, a positive role for the prognosis and decrease of the risk of thrombotic events in patients receiving new oral anticoagulants can't be excluded, but this requires further clinical trials.

REFERENCES:

1. Galie` N., Humbert M., Vachiery J.-L. et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension // *Eur Heart J.* – 2016. – Vol. 37. – P. 67 – 124.
2. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Наконечников С.Н. Итоги Европейского конгресса кардиологов 2015 года: новая версия рекомендаций по диагностике и лечению легочной гипертензии // *Евразийский кардиологический журнал.* – 2015. – Vol. 4. – P. 3-10. / Chazova I.Ye., Martynyuk T.V., Nakonechnikov S.N. Results of the European Congress of Cardiology 2015: a new version of the recommendations for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension // *Eurasian Cardiology Journal.* – 2015. – Vol. 4. – P. 3-10 [in Russian].
3. Olsson K.M., Delcroix M., Ghofrani H.A. et al. Anticoagulation and Survival in Pulmonary Arterial Hypertension Results From the Comparative, Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension (COMPERA) // *Circulation.* – 2014. – Vol. 129. – P. 57-65.
4. Johnson S.R., Granton J.T., Mehta S. Thrombotic arteriopathy and anticoagulation in pulmonary hypertension // *Chest.* – 2006. Vol. 130. – P. 545–552.
5. Opitz C.F., Kirch W., Mueller E.A. et al. Bleeding events in pulmonary arterial hypertension // *Eur J Clin Invest.* – 2009. – Vol. 39. – Suppl 2. – P. 68–73.
6. Sandoval J., Santos L.E., Córdova J. et al. Does anticoagulation in Eisenmenger syndrome impact long-term survival? // *Congenit Heart Dis.* – 2012. – Vol. 7. – P. 268-276.
7. Wagenvoort C.A., Wagenvoort N. Primary pulmonary hypertension: A pathologic study of the lung vessels in 156 clinically diagnosed cases // *Circulation.* – 1970. – Vol. 42. – P. 1163-1184.
8. Wagenvoort C.A. Vasoconstrictive primary pulmonary hypertension and pulmonary veno-occlusive disease // *Cardiovasc Clin.* – 1972. – Vol. 4. – P. 97–113.
9. Wagenvoort C.A., Wagenvoort N. Pathology of the Eisenmenger syndrome and primary pulmonary hypertension // *Adv Cardiol.* – 1974. – Vol. 11. – P.123–130.
10. Huber K., Beckmann R., Frank H. et al. Fibrinogen, t-PA, and PAI-1 plasma levels in patients with pulmonary hypertension // *Am J Respir Crit Care Med.* – 1994. – Vol. 150. – P. 929-933.
11. Hoepfer M.M., Sosada M., Fabel H. Plasma coagulation profiles in patients with severe primary pulmonary hypertension // *Eur Respir J.* – 1998. – Vol.12. – P. 1446–1449.
12. Bonderman D., Turecek P.L., Jakowitsch J. et al. High prevalence of elevated clotting factor VIII in chronic thromboembolic pulmonary hypertension // *Thromb Haemost.* – 2003. – Vol. 90. – P. 372–376.
13. Fuster V., Steele P.M., Edwards W.D. et al. Primary pulmonary

- hypertension: natural history and the importance of thrombosis // *Circulation*. - 1984. - Vol. 70. - P. 580-587.
14. Rich S., Kaufmann E., Levy P.S. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension // *N Engl J Med*. - 1992. - Vol. 327. - P. 76-81.
 15. Johnson S.R., Mehta S., Granton J.T. Anticoagulation in pulmonary arterial hypertension: a qualitative systematic review // *Eur Respir J*. - 2006. - Vol. 28. - P. 999-1004.
 16. Galie N., Manes A., Negro L. et al. A meta-analysis of randomized controlled trials in pulmonary arterial hypertension // *Eur Heart J*. - 2009. - Vol. 30. - P. 394-403.
 17. Humbert M., Sitbon O., Chaouat A. et al. Survival in patients with idiopathic, familial, and anorexigen-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era // *Circulation*. - 2010. - Vol. 122. - P. 156-163.
 18. Frost A.E., Badesch D.B., Barst R.J. et al. The changing picture of patients with pulmonary arterial hypertension in the United States: how REVEAL differs from historic and non-US Contemporary Registries // *Chest*. - 2011. - Vol. 139. - P. 128-137.
 19. Badesch D.B., Raskob G.E., Elliott C.G. et al. Pulmonary arterial hypertension: baseline characteristics from the REVEAL Registry // *Chest*. - 2010. - Vol. 137. - P. 376-387.
 20. Hoeper M.M., Huscher D., Ghofrani H.A. et al. Elderly patients diagnosed with idiopathic pulmonary arterial hypertension: Results from the COMPERA registry // *Int J Cardiol*. - 2013. - Vol. 168. - P. 871-880.
 21. Ling Y., Johnson M.K., Kiely D.G. et al. Changing demographics, epidemiology, and survival of incident pulmonary arterial hypertension: results from the pulmonary hypertension registry of the United Kingdom and Ireland // *Am J Respir Crit Care Med*. - 2012. - Vol. 186. - P. 790-796.
 22. Henkens I.R., Hazenoot T., Boonstra A. et al. Major bleeding with vitamin K antagonist anticoagulants in pulmonary hypertension // *Eur Respir J*. - 2013. - Vol. 41. - P. 872-878.
 23. Ngian G.S., Stevens W., Prior D., et al. Predictors of mortality in connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension: a cohort study // *Arthritis Res Ther*. - 2012. - Vol. 14. - P. 213.
 24. Storstein O., Efskind L., Müller C. et al. Primary pulmonary hypertension with emphasis on its etiology and treatment // *Acta Med Scand*. - 1966. - Vol. 179. - P. 197-212.
 25. Ogata M., Ohe M., Shirato K. et al. Effects of a combination therapy of anticoagulant and vasodilator on the long-term prognosis of primary pulmonary hypertension // *Jpn Circ J*. - 1993. - Vol. 57. - P. 63-9.
 26. Frank H., Mlczoch J., Huber K. et al. The effect of anticoagulant therapy in primary and anorectic drug-induced pulmonary hypertension // *Chest*. - 1997. - Vol. 112. - P. 714-21.
 27. Kawut S.M., Horn E.M., Berekashvili K.K. et al. New predictors of outcome in idiopathic pulmonary arterial hypertension // *Am J Cardiol*. - 2005. - Vol. 95. - P. 199-203.
 28. Saeed W., Tiawari N., Sardar M.R. et al. Effect of Warfarin on Long Term Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) Mortality: Change of facts? // *Circulation*. - 2011. - Vol. 124. - P. A16034.
 29. Caldeira D., Loureiro M.J., Costa J. et al. Oral anticoagulation for pulmonary arterial hypertension: systematic review and meta-analysis // *Can J Cardiol*. - 2014. - Vol. 30. - P. 879-87.
 30. Geyer M., Müller-Ladner U. The pathogenesis of systemic sclerosis revisited // *Clin Rev Allergy Immunol*. - 2011. - Vol. 40. - P. 92-103.
 31. Nikpour M., Baron M. Mortality in systemic sclerosis: lessons learned from population-based and observational cohort studies // *Curr Opin Rheumatol*. - 2014. - Vol. 26. - P. 131-7.
 32. Komócsi A., Vorobcsuk A., Faludi R. et al. The impact of cardiopulmonary manifestations on the mortality of SSc: a systematic review and meta-analysis of observational studies // *Rheumatology (Oxford)*. - 2012. - Vol. 51. - P. 1027-36.
 33. Elhai M., Meune C., Avouac J. et al. Trends in mortality in patients with systemic sclerosis over 40 years: a systematic review and meta-analysis of cohort studies // *Rheumatology (Oxford)*. - 2012. - Vol. 51. - P. 1017-26.
 34. Tyndall A.J., Bannert B., Vonk M., et al. Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database // *Ann Rheum Dis*. - 2010. - Vol. 69. - P. 1809-15.
 35. Berger G., Azzam Z.S., Hoffman R., et al. Coagulation and anticoagulation in pulmonary arterial hypertension // *Isr Med Assoc J*. - 2009. - Vol. 11. - P. 376-9.
 36. Johnson S.R., Granton J.T., Tomlinson G.A. et al. Warfarin in systemic sclerosis-associated and idiopathic pulmonary arterial hypertension. A Bayesian approach to evaluating treatment for uncommon disease // *J Rheumatol*. - 2012. - Vol. 39. - P. 276-85.
 37. Nikpour M., Stevens W., Proudman S.M., et al. Should patients with systemic sclerosis-related pulmonary arterial hypertension be anticoagulated? // *Intern Med J*. - 2013. - Vol. 43. - P. 599-603.
 38. Preston I.R., Roberts K.E., Miller D.P., et al. Effect of warfarin treatment on survival of patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) in the Registry to Evaluate Early and Long-Term PAH Disease Management (REVEAL) // *Circulation*. - 2015. - Vol. 132. - P. 2403-11.
 39. Calderone A., Stevens W., Prior D., et al. Multicentre randomised placebo-controlled trial of oral anticoagulation with apixaban in systemic sclerosis-related pulmonary arterial hypertension: the SPHnX study protocol // *BMJ Open*. - 2016. - Vol. 6. - e011028.
 40. Kaemmerer H., Gorenflo M., Hoeper M. et al. Pulmonary arterial hypertension in patients with congenital heart disease: current issues and health care situation // *Dtsch Med Wochenschr*. - 2013. - Vol. 138. - P. 1247-52.
 41. Delbeck M., Nickel K.F., Perzborn E. et al. A role for coagulation factor Xa in experimental pulmonary arterial hypertension // *Cardiovascular Research*. - 2011. - Vol. 92. - P. 159-168.
 42. Kim N.H., Delcroix M., Jenkins D.P. et al. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension // *J Am Coll Cardiol*. - 2013. - Vol. 62(Suppl). - P. 92-99.
 43. Мартынюк Т.В., Дадачева З.Х., Чазова И.Е. Возможности медикаментозного лечения хронической тромбоэмболической легочной гипертензии // Атеротромбоз. - 2015. - № 1. - С. 87-98. / Martyniuk T.V., Dadacheva Z.Kh., Chazova I.Ye. Possibilities of drug treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension // *Atherothrombosis*. - 2015. - No. 1. - P. 87-98 [in Russian].
 44. Дьяков И. Новые оральные антикоагулянты - место на отечественном фармацевтическом рынке // Ремедиум. - 2015. / Dyakov I. New oral anticoagulants - a place on the domestic pharmaceutical market // *Remedium*. - 2015 [in Russian].
 45. Панченко Е.П. Новые пероральные антикоагулянты у больных неклапанной фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек // Атеротромбоз. - 2015. - № 2. - С. 51-57. / Panchenko E.P. New oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation and chronic kidney disease // *Atherothrombosis*. - 2015. - No. 2. - P. 51-57 [in Russian].