

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ

Я. Н. Шойхет, А. П. Момот, А. П. Цыпкина

ГОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет Росздрава»,
Алтайский филиал ГУ «Гематологический научный центр РАМН», г. Барнаул, Россия

Антитромботические средства занимают одно из ведущих мест среди лекарственных препаратов, применяемых в практике врачей разных специальностей, в том числе терапевтов, кардиологов, сосудистых хирургов, ортопедов-травматологов, акушеров-гинекологов, анестезиологов-реаниматологов и других. Их назначают при острых и хронических патологических состояниях для профилактики и лечения венозных и артериальных тромбозов различного происхождения, деблокады зоны микроциркуляции в органах-мишенях при диссеминированном и локальном внутрисосудистом свертывании крови инфекционно-септического, аутоиммунного и дисметаболического генеза и во многих других клинических ситуациях, в том числе при оперативных вмешательствах на сосудах, сердце и других внутренних органах, гемодиализе, гемосорбции и т. д.

Современная антитромботическая терапия направлена на купирование или профилактику тромбозов в различных отделах кровеносного русла и построена по патогенетическому принципу. В основе использования той или иной группы препаратов лежит механизм тромбообразования, который имеет свои особенности в артериях и венах. Лекарственные средства, которые могут быть выбраны для данной цели, условно разделяются на следующие основные группы.

1. Ингибиторы функции тромбоцитов, из которых для пролонгированного эффекта используются ацетилсалициловая кислота и тиагрипидины – клопидогрель (плавикс).

2. Препараты антикоагулянтного действия.

3. Средства, ослабляющие метаболические и воспалительные повреждения сосудистого эндотелия. К этой разнородной группе относятся поливитаминные препараты, устраняющие гипергомоцистемию (ангиовит и др.); нормализующие липидный обмен (статины и фибраты); средства, повышающие синтез в эндотелии оксида азота (L-аргинин) и ингибирующие образование эндотелина-1; препараты, уменьшающие действие провоспалительных агентов (белков острой фазы, интерлейкинов и др.) на эндотелий.

4. Тромболитические препараты, используемые для растворения свежих тромбов и эмболов.

В настоящей публикации рассматриваются современные подходы и осложнения при применении антикоагулянтов – лекарственных препаратов, нарушающих на разных уровнях работу участников гемостазиологического каскада (свертывающей системы крови). В соответствии с последними представлениями их подразделяют на несколько групп.

1. Прямо антикоагулянты (гепарины), в том числе нефракционированный гепарин (НГ) и семейство низкомолекулярных гепаринов (НМГ), из которых наиболее часто в клинической практике в нашей стране применяются эноксапарин (клексан), надропарин (фраксапарин) и далтепарин (фразгмин).

Многие лекарственные препараты, используемые в целях антитромботической профилактики и терапии, заменяют собой или способствуют активации физиологических антикоагулянтов как компонентов крови. Так, прямые антикоагулянты оказывают антитромботическое действие, блокируя в присутствии плазменного кофактора – физиологического антикоагулянта антитромбина III (АТ III) – активированные факторы Ха и IIa и в меньшей степени IXa и X (табл. 1).

Однако при кажущейся схожести прямых антикоагулянтов имеются существенные различия в строении, а также в механизмах и точках приложения действия между НГ и НМГ и между отдельными препаратами внутри семейства НМГ.

Нефракционированный гепарин быстро всасывается после подкожного введения, время достижения максимальной концентрации в крови при этом составляет около 3–4 часов, а время полужизни – 0,5–2 часа. Метаболизируется он в печени и выводится в основном почками в виде деполимеризованного гепарина. Для профилактики тромбозов в легочной артерии и венозного тромбоза гепарин обычно вводят под кожу живота по 5000 МЕ (1 мл) два-три раза в сутки. При необходимости пролонгации гепаринпрофилактики свыше 10–12 дней рекомендуется переход на НМГ или на прямые антикоагулянты. При массе тела ниже 50 кг суточную дозу гепарина снижают до 10 000 МЕ. В случае необходимости пролонгации фармакологической профилактики непрямыми антикоагулянтами назначаются за 4–5 дней до предполагаемой отмены гепарина. Введение НМГ начинают через 8 часов после последней инъекции гепарина. В случае выраженного кровотечения на фоне терапии НГ в/в вводят 1%-ный раствор протамина сульфата (1 мг нейтрализует 85 ЕД гепарина, т. е. для нейтрализации 100 ЕД гепарина вводят 0,1 мл 1%-ного раствора протамина сульфата).

Известно, что по мере уменьшения молекулярной массы гепаринов снижается зависимость их антитромботического действия от уровня АТ III, уменьшаются анти-IIa-активность и гемостатичность препаратов. В то же время повышаются удельный вес анти-Xa-активности и продолжительность лечебного эффекта. Кроме того, НМГ в меньшей степени, чем НГ, связываются с фактором Виллебранда, белками острой фазы и клет-

Наиболее важные ингибиторы факторов свертывания

Ингибиторы	Специфичность (преобладающее ингибирование)	Стимуляция гепарином	Молекулярная масса, кДа	Концентрация в плазме, мг/л	Период полужизни, ч
Антитромбин III	Фактор IIa, фактор Xa, фактор IXa	+	60	0,2	18-30
α 2-макроглобулин	Неспецифичный ингибитор	-	720	2	24-36
Ингибитор ТФ	Фактор Xa, комплекс фактор VIIa, ТФ	+	60	1 мг/л	
Кофактор гепарина II	Фактор IIa, хомотрипсин-подобные ферменты	+	36	0,02	36
Ингибитор протеазы	Эпстаза, фактор XIa	-	55	3	24-48
Протеин С	Фактор VIIa, Va	-	62	0,004 мг/л	8-10
Протеин S (кофактор протеина С)	Фактор VIIa, Va	-	68	0,02 мг/л	42
C1- ингибитор	Фактор XIa, калликреин, фактор IXa, система комплемента	-	65	0,2	50-70

ками крови, в том числе с ПФ-4 (4 антигепариновым фактором тромбоцитов), вызывая режа, чем НГ, гепарининдуцированную тромбоцитопению.

Эти свойства, а также значительно менее выраженное по сравнению с НГ гемостатическое действие и отсутствие необходимости в текущем лабораторном контроле при использовании профилактических доз делают НМГ препаратами выбора при профилактике и лечении тромбозов и эмболий, особенно в острых ситуациях [1].

Придадим краткие сведения об особенностях применения второго поколения гепаринов – НМГ.

Эноксапарин натрия (enoxaparin sodium, синоним – клексан) – низкомолекулярный гепарин со средней молекулярной массой около 4,2 кДа. Инактивирует Xa фактор, в меньшей степени IIa фактор (тромбин). Соотношение активности анти-Xa к анти-IIa составляет около 3,7. Данные многоцентровых рандомизированных сравнительных клинических исследований являются доказательством преимуществ использования эноксапарина по сравнению с нефракционированным гепарином и плацебо при проведении профилактики тромбозоэмболических осложнений у хирургических и терапевтических больных (уровень убедительности доказательств – А).

Средняя максимальная анти-Xa-активность плазмы наблюдается через 3–4 часа после подкожного введения клексана. Время полужизни составляет около 4 часов. Эноксапарин натрия в основном метаболизируется в печени путем десульфатирования и/или деполимеризации с образованием низкомолекулярных веществ с очень низкой биологической активностью. Выведение через почки активных фрагментов препарата составляет примерно 10% от введенной дозы, и общая экскреция активных и неактивных фрагментов составляет примерно 40% от введенной дозы. Биодоступность эноксапарина натрия при подкожном введении, оцениваемая на основании анти-Xa-активности, близка к 100%. Для профилактики ТЭЛА и венозного тромбоза эноксапарин обычно вводят под кожу живота в суточной дозе 40 мг (4000 Мг) в одну инъекцию. Длительность профилактики определяется моделью пациента. При необходимости пролонгации медикаментозной профилактики свыше 10–12 дней рекомендуется продолжение введения препарата в

том же режиме либо переход на непрямые антикоагулянты при условии совместного применения этих препаратов в течение 4–5 дней. Лечебная доза эноксапарина рассчитывается в зависимости от массы тела (табл. 2).

В случае выраженного кровотечения в/в вводят 1%-ный раствор протамина сульфата (1 мг протамин нейтрализует анти-IIa-активность, вызываемую 1 мг эноксапарина, высокие дозы нейтрализуют анти-Xa-активность эноксапарина на 60%).

Сходными с эноксапарином свойствами обладают дальтепарин натрия (фрагмин-) и надропарин кальция (фраксарин), режимы использования которых приведены в таблице 2.

1. Лечение венозного тромбоза и ТЭЛА НМГ (эффективность и безопасность – уровень доказательств – А):
 - эноксапарин – 1 мг/кг (100 ед/кг) через 12 ч подкожно;
 - надропарин – 90 ед/кг через 12 ч подкожно;
 - дальтепарин – 100 ед/кг через 12 ч подкожно.

2. Гепариноиды. Определенные сходства с гепаринами по точкам приложения действия в гемостазиологическом каскаде имеют гепариноиды (гликозаминогликаны). Один из них – сулодексид (Wessel Due F). Он представляет собой смесь высокомолекулярной гепариноподобной фракции высокой степени очистки и дерматан сульфата. Именно эти составляющие обеспечивают синергический эффект, повышающий антитромботический потенциал препарата при меньшем риске кровотечений в сравнении с НГ и НМГ. Сулодексид в присутствии АТ III оказывает умеренно выраженное анти-IIa и анти-Xa действие, обладает мягким антиагрегантным влиянием на тромбоциты и, кроме того, имеет достаточно высокие антипрогротекторный и фибринолитический потенциалы, успешно восстанавливая кровоток в зоне микроциркуляции при ишемической, метаболических нарушениях (при диабетической микроангиопатии, фетоплацентарной недостаточности, облитерирующих поражениях сосудов нижних конечностей) и многих других видах патологии; не нуждается в текущем лабораторном контроле [2].

3. Непрямые (оральные) антикоагулянты (АНД) – антагонисты витамина К (варфарин, варфарекс, маркумар и др.). Механизм действия АНД заключается в подавлении синтеза в печени витамин-К-зависимых компонентов свертывания крови, в т. ч. факторов II, VII, IX

Таблица 2

Рекомендуемые режимы тромбопрофилактики с использованием НМГ [3; 4; 5]

Препарат	Дозировка
<i>Общая хирургия – средний риск венозных тромбозов</i>	
Далтепарин (фрагмин)	2500 ед. подкожно за 1-2 ч до операции и 1 раз в день после операции
Эноксигарин (клексан)	20 мг подкожно за 1-2 ч до операции и 1 раз в день после операции
Надропарин (фраксипарин)	2850 ед. подкожно за 2-4 ч до операции и 1 раз в день после операции
<i>Общая хирургия – высокий риск венозной тромбозии</i>	
Далтепарин (фрагмин)	5000 ед. подкожно за 8-12 ч до операции и 1 раз в день после операции
Эноксигарин (клексан)	40 мг подкожно за 1-2 ч до операции и 1 раз в день после операции
Надропарин (фраксипарин)	2850 ед. подкожно за 2-4 ч до операции и 1 раз в день после операции
<i>Травматология и ортопедия</i>	
Далтепарин (фрагмин)	5000 ед. подкожно за 8-12 ч до операции, через 12-24 ч. после операции и далее 1 раз в день
Эноксигарин (клексан)	40 мг подкожно за 10-12 ч до операции и 1 раз в день после операции
Надропарин (фраксипарин)	54 ед/кг подкожно за 12 ч до операции и 1 раз в день после операции

Таблица 3

Схема перевода с кумариновых препаратов на гепарины в период перед операцией [5]

Дней до и после операции	Варфарин или его аналоги	Лечебные дозы НГ или НМГ
5 дней до операции	Применяется последняя доза, если МНО менее 3,0	За 4-5 дней до процедуры, начало сразу после пропущенной дозы варфарина
4 дня до операции	Применяется последняя доза, если МНО менее 2,5	За 4-5 дней до процедуры, начало сразу после пропущенной дозы варфарина
3 дня до операции	Не применяется	Лечебная доза в два приема – утром и вечером
2 дня до операции	Не применяется	Лечебная доза в два приема – утром и вечером
1 день до операции	Не применяется	Лечебная доза однократно – по крайней мере за 18 ч до процедуры
В день операции	Не применяется	После процедуры лечебная доза вводится не менее чем через 12 ч
Спустя 1 день	Лечебная доза	Лечебная доза в два приема – утром и вечером
Спустя 2 дня	Лечебная доза	Лечебная доза в два приема – утром и вечером
Спустя 3 дня	Лечебная доза	Продолжается до достижения терапевтического уровня МНО (более 2,5) и применяется в сочетании с варфарином в течение 2 дней

и X. В результате лечения АНД нарушается карбоксилирование молекул указанных выше белков, и они поступают в кровоток в виде «недостроенных» субстанций со сниженной коагуляционной активностью (так называемые PIVKA). Однако параллельно со снижением коагуляционного потенциала крови при лечении АНД нарушается продукция клетками печени витамин-К-зависимых физиологических антикоагулянтов – протеинов С и S, что может стать причиной рикошетных «варфариновых» тромбозов в первые дни применения кумаринов. АНД применяют для пролонгированной (месяцы, годы) терапии и профилактики тромбозов при текущем лабораторном контроле МНО [6]. При необходимости оперативного вмешательства у пациентов, получающих кумарины, используется маневр с заменой этих антикоагулянтов на гепарины (табл. 3).

4. Новое поколение антикоагулянтов однонаправленного действия. Эта подгруппа включает в себя синтетические препараты, отличающиеся от предыдущих тем, что они точно влияют на отдельные компоненты гемостаза и блокируют не несколько, а лишь одну мишень – один из факторов свертывания.

К прямым ингибиторам фактора Ха относят синтетический пентасахарид фондапаринукс, или Арихтра (Arixtra) [7]. Он нейтрализует этот коагуляционный белок, связывая его с АТ III. Фактор Ха является единственной мишенью фондапаринукса (табл. 4).

К основным отличительным свойствам фондапаринукса относят [8]:
– хорошо предсказуемый и воспроизводимый эффект;

Сравнительная оценка свойств фондапаринукса и НМГ

Показатели	Фондапаринукс (Арикстра)	НМГ
Молекулярная масса	1728 кДа	Средняя 4000-5000 кДа (от 2000 до 10 000 кДа)
Источник	Химический синтез. Отсутствие потенциального загрязнения патогенами	Получается из нефракционированного геларина – компонента слизистой оболочки кишечника свиней
Дискретность	Гомогенный – однородная химическая структура	Гетерогенные – смесь полисахаридов
Мишени	Ингибция фактора Ха	Ингибция факторов Ха, IIa, IXa
Биодоступность (при подкожном введении)	100%	100%
Связывание с белками	Нет	Незначительное
Тромбоциты	Не оказывает влияния	Могут влиять на функцию и агрегацию
Индукция ГИТ	Не связывается с IV фактором тромбоцитов; ГИТ не вызывает	Связывается с IV фактором тромбоцитов; может вызывать перекрестную ГИТ
Время полувыведения, кратность введения	15-20 ч; инъекция 1 раз в сутки	Около 4 ч; может быть необходимо двукратное введение в течение суток

- не образует метаболитов;
- выводится преимущественно почками;
- линейная дозозависимая кинетика;
- пиковые концентрации достигаются через 1-3 ч после подкожного введения;
- время полураспада – 15-20 ч;
- 100%-ная биодоступность при подкожном введении;
- удобство применения (1 раз/сут. подкожно);
- не вызывает изменения АПТВ, контроль эффективности осуществляется путем определения динамики маркеров тромбоциемии.

К прямым ингибиторам фактора IIa относят трибулол, бивалирудин, легирудин, мелагратан, ксимелагратан и другие препараты, единственной мишенью которых является фактор IIa (тромбин) [9].

Между тем в ряде ситуаций клинически сталкиваются с неэффективностью или осложнениями терапии антитромботическими препаратами той или иной группы, что становится препятствием для их дальнейшего применения и требует безотлагательного отказа от лечения либо замены данного препарата на более безопасный и эффективный.

Долгое время было принято считать, что одной из главных причин неудач антитромботической терапии являются ошибки в подборе оптимальной и безопасной лечебной дозы препарата. Так, неэффективность и тромбоциемические осложнения объясняли недостаточным эффективным лечебной дозы, а геморрагические – ее превышением (передозировкой). В пределах двух указанных параметров (эффективность и безопасность) врач выбирал вид и необходимую дозу лекарственного вещества с учетом клинической ситуации и состояния больного (группы риска тромбоциемических осложнений).

Вторым важным фактором, определяющим успехи и неудачи антитромботической терапии, справедливо принято считать качество лабораторного контроля, в том числе правильность выполнения традиционно используемых для оценки адекватности и эффективности лечения маркеров тромбоциемии (РФМК, комплекс «тромбин-АТ III», фрагменты протромбина₁₋₂, D-димер) и тестов, применяемых для мониторинга безопасности; в частности, при использовании прямых антикоагулянтов – АПТВ (удлинение по сравнению с контрольными

значениями не более чем в 2-2,5 раза) и непрямыми антикоагулянтами – МНО (в терапевтическом диапазоне 2,0-3,0 при нормальных значениях 0,8-1,0) [10].

Однако даже тщательное выполнение указанного выше регламента не предотвращает в ряде ситуаций тромботических и геморрагических осложнений такой терапии. Предпосылкой к расфокусировке некоторых патогенетических механизмов формирования неэффективности и осложнений антитромботической терапии стали учение о гематогенных тромбофилиях (ГТ) и их первая отечественная классификация, разработанная членом-корреспондентом РАМН, заслуженным деятелем науки РФ, лауреатом Государственной премии профессором З.С. Баркаганом [11; 12].

Стало очевидным, что неэффективность и тромбоциемические осложнения при терапии прямыми антикоагулянтами, особенно НГ, могут возникать при ГТ, обусловленной дефицитом кофактора геларина – физиологического антикоагулянта АТ III (табл. 1 и 5), а «варфариновые» рикошеты в тромбоциты и апикальные кожные некрозы – при ГТ, обусловленной дефицитом или молекулярными аномалиями витамин-К-зависимых физиологических антикоагулянтов протеинов С и S либо тяжелой степенно резистентности протеина С к фактору Va (аномалия Leiden) [13; 14].

Примечателен тот факт, что в в первом, и во втором случаях тромбоциемические осложнения развиваются при полном соблюдении клинического и лабораторного регламента антитромботической терапии (адекватные дозы антикоагулянтов и должные гемокоагуляционные сдвиги в параметрах гемостаза).

Вторым аспектом проблемы осложненной антитромботической терапии по праву считается геморрагический синдром. Уже давно установлено, что геларины способны вызывать у некоторых пациентов гиперагрегацию тромбоцитов и тромбоцитопению, однако до настоящего времени многие клиницисты забывают об этом грозном осложнении. Различают два вида геларининдуцированной тромбоцитопении (ГИТ). Первый – ранняя (ГИТ-1), развивается в первые 3-4 дня с момента начала геларинотерапии, обусловлена гиперагрегационным потреблением кровяных пластинок, протекает обычно бессимптомно, характеризуется умеренным снижением количества тромбоцитов в крови

Осложнения при проведении гепаринотерапии и гепаринопрофилактики

Проявления	Возможные механизмы
Кровотечения	Ингибирование факторов IIa и Ха
Аллергические реакции	Дегрануляция тучных клеток при контакте с гепарином
Тромбоцитопения	Образование аутоантител к фактору IV тромбоцитов и гепарину
Остеопороз	Ингибция остеобластов
Артериальные тромбозы	Активация тромбоцитов и их агрегация
Пигонатривия	Ингибция высвобождения альдостерона
Резистентность к гепарину	Повышение уровня фактора IV тромбоцитов, острофазных белков (С-реактивный белок, фибриноген и др.), снижение активности АТ III

(выше $100 \times 10^9/l$), не приводит к тромбоцитическим и геморагическим осложнениям, не требует специального лечения. Второй вид – отсроченная (ГИТ-2), возникает через 5–14 дней с момента начала гепаринотерапии, связана с образованием антител (IgG) к комплексу «гепарин-антигепариновый фактор 4 тромбоцитов (ПФ-4)». Реакция «антиген-антитело» ведет к лабильности тромбоцитов, их внутрисосудистой агрегации, образованию тромбов и вторичной тромбоцитопении. При втором типе ГИТ число тромбоцитов снижается более глубоко (до $40 \times 10^9/l$ и ниже). Этот тип характеризуется прогрессирующим течением и может сопровождаться как геморагическими проявлениями (за счет суммации гипскоагуляционного эффекта гепарина и тромбоцитопении), так и развитием тромбозов и ишемий органов (за счет лабильности тромбоцитов). По данным статистики, ГИТ возникает в 1–4% случаев на фоне гепаринотерапии, и у 1/3 от этого числа пациентов она сопровождается тяжелыми кровотечениями, тромбоэмболическими осложнениями, гангренами и ишемиями органов [15, 16, 17].

Точная диагностика ГИТ-2 может достигаться путем иммуноферментных определений антител к гепарину. Ниже приведен анализ собственных наблюдений об осложнениях антикоагулянтной терапии у больных педиатрии Сибирского региона с углубленным изучением параметров разных звеньев системы гемостаза, включая исследование тромбогенных ДНК-полиморфизмов. Отметим, что в предыдущих публикациях сотрудников нашего Центра уже приводились примеры тромбоцитических осложнений гепаринотерапии у больных с дефицитом АТ III [14; 18].

За истечение пять лет работы Алтайского филиала гематологического научного центра РАМН и лаборатории гемостаза ЦНИЛ Алтайского медицинского университета зарегистрировано 12 случаев развития ГИТ, в том числе у девяти женщин и трех мужчин. При этом на одного больного пришлось 2,1 эпизода тромбозов и, кроме того, на одну женщину – 1,8 случая невынашивания беременности. Отсроченная ГИТ (ГИТ-2) зарегистрирована у 9 больных (75%), ранняя (ГИТ-1) – у 3 пациентов (25%). Исходное число тромбоцитов в крови в среднем равнялось $21 \times 10^9/l$, к моменту развития ГИТ оно снизилось по средним значениям до $56 \times 10^9/l$, поднявшись после выхода из ГИТ лишь до $142 \times 10^9/l$. Таким образом, степень снижения числа тромбоцитов составила 73,5%. ГИТ без клинических проявлений зарегистрирована у двух больных, еще в трех случаях зафиксированы геморагические проявления микроциркуляторного типа, дважды на фоне ГИТ развивалась внут-

риутробная гибель плода (в 16 и 18 недель), однократно – тромбоз сосудов пуповины в 38 недель беременности, трижды – тромбозы шунтов и стеноз венечных артерий, одна больная перенесла ишемический инсульт, один больной – инфаркт миокарда, трижды развилась ТЭЛА, в том числе фатальная с ретробозом каво-фильтра – у одной больной. Нами зарегистрированы четыре случая ГИТ при терапии нефракционированным гепарином, шесть случаев – при лечении фракционированным, один случай на фоне применения клексана и один – на фоне приема фракфина.

Исследования по выявлению гематогенных тромбофилий у больных с ГИТ показали, что во всех случаях имелась комбинированная форма ГТ, в том числе антифосфолипидный синдром (АФС) был выявлен у половины пациентов, гипергомостеинемия – у пяти больных, генетические полиморфизмы (МТФР, аномалия Leiden, PAI-1) – еще в 58,3% случаев (в разных комбинациях с ГЦ, АФС и гиперагрегационным синдромом). Суммарно на каждого больного приходилось не менее трех тромбофилических гемостазиологических и генетических дефектов.

Для анализа частоты осложнений терапии АНД в разработку были отобраны больные с рецидивирующим тромбоэмболическим синдромом, получающие антагонисты витамина К. У 10 из них зарегистрированы эпизоды кумариновых тромбозов. При тщательном лабораторном исследовании установлено, что у восьми пациентов из этой группы была найдена аномалия Leiden с резистентностью фактора Va к активированному протеину С и еще у двух – дефицит протеина С. Во всех 10 случаях при повторных обследованиях также найдена комбинированная форма ГТ (разные сочетания генетических дефектов с гипергомостеинемией, АФС, гиперагрегационным синдромом и т. д.) У всех больных на момент развития тромбозов поддерживался терапевтический уровень МНО (2,0–3,0). В восьми случаях кумариновые тромбозы проявились поражением глубоких вен нижних конечностей, в том числе в двух из них – с ТЭЛА, в одном – тромбоз вен правого предлежья. У двух пациентов длительный (более трех месяцев) прием препаратов антикоагулянтов сопровождался развитием некротизирующих язв нижней трети голени, которые трактовались как трофические, но были резистентны к терапии репаративными и быстро зарубцовались после отмены антагонистов витамина К. Все 10 больных в последующем получали прямые антикоагулянты, гепариноиды, дезагреганты и ангиопротекторы, что исключило рецидивы ятрогенных тромбозов.

