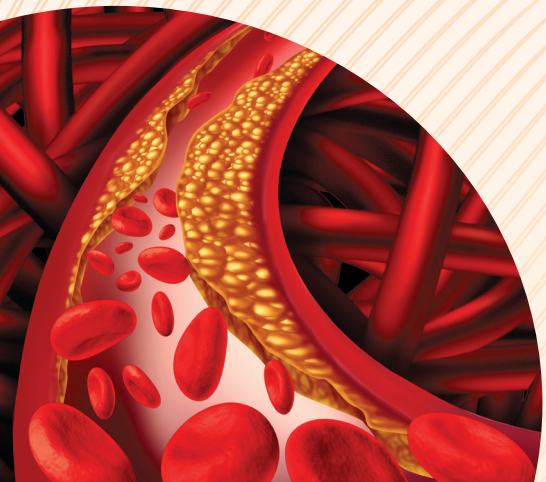
Том 11, №1, 2021 / Vol. 11, No. 1, 2021

ISSN 2307-1109 (Print)
ISSN 2658-5952 (Online)

АТЕРОТРОМБОЗ

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

ATHEROTHROMBOSIS • ATEROTROMBOZ



РЕМЕДИУМ
ГРУППА

НАЦИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО ПО АТЕРОТРОМБОЗУ: WWW.NOAT.RU

ISSN 2307-1109 (Print)
ISSN 2658-5952 (Online)

Том 11, №1, 2021 16+

АТЕРОТРОМБОЗ

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Учредитель и издатель:
ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ»,
remedium@remedium.ru

Главный редактор
Панченко Елизавета Павловна – д.м.н., профессор, руководитель отдела клинических проблем атеротромбоза, Институт кардиологии им. А.Л. Мясникова НМИЦ кардиологии (Москва, Россия)

Шеф-редактор: *Александр Хитров,*
khitrov@remedium.ru

Ответственный за выпуск: *Ксения Кириллова*

Ответственный секретарь: *Мария Панарина*

Национальное общество по атеротромбозу
Тел.: +7(499) 261-43-45, +7(499) 261-46-44,
+7(499) 263-24-53

Сайт общества: www.noat.ru

Сайт журнала: www.aterotromboz.ru

Адрес учредителя, издателя и редакции:
105005, Москва, набережная Академика Туполева, д. 15, корп. 2.
Тел./факс: +7(495) 780-34-25.
Для корреспонденции: 105082, Москва, а/я 8

Входит в Перечень научных журналов, рекомендованных для публикации основных результатов диссертационных исследований на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук согласно письму Департамента аттестации научных и научно-педагогических работников Минобрнауки России от 01.12.2015 № 13–6518.

Редакция не несет ответственность за содержание и достоверность информации, опубликованной в рекламных материалах. Любое воспроизведение материалов допускается с указанием ссылки на журнал. Авторские материалы не обязательно отражают точку зрения и подход редакции.

Свидетельство о регистрации средства массовой информации ПИ № ФС77–50962 от 27 августа 2012 г.
Типография ООО «Графика».
Дата выхода в свет: 30.06.2021.
Тираж: 12 000 экз.

©Атеротромбоз, 2021

Год основания журнала: 2008
Периодичность: 2 выпуска в год

Научно-практический рецензируемый журнал
Журнал **«Атеротромбоз»** основан в 2008 году Национальным обществом по атеросклерозу при поддержке Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК), Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов и Национальной ассоциации по борьбе с инсультом (НАБИ).
Целью издания является изложение научной позиции по разработке мер контроля за развитием атеротромбоза, а также образовательная деятельность среди практикующих врачей и специалистов – кардиологов, сердечно-сосудистых хирургов и неврологов на основании публикации результатов современных доказательных исследований и международных согласительных документов.
Основными задачами журнала являются:

- повышение научной и практической квалификации врачей-кардиологов, терапевтов, неврологов и сердечно-сосудистых хирургов;
- обеспечение публикации результатов оригинальных исследований в области диагностики и лечения заболеваний, сопровождающихся развитием атеротромбоза;
- обмен практическим опытом врачей, знакомство читателей с особенностями медицинской службы в различных регионах России и за рубежом;
- информирование читателей о новейших протоколах, стандартах и рекомендациях международных врачебных обществ в области диагностики и лечения атеротромбоза.

Научная концепция издания предполагает публикацию результатов современных доказательных исследований в области атеротромбоза, привлечение ведущих отечественных и международных экспертов к их обсуждению, формирование национальных согласительных документов.
С момента основания до 2019 года главным редактором журнала являлся профессор Н.А. Грацианский, заместителями – профессора Е.П. Панченко и И.С. Явелов.
С 2019 года главным редактором журнала является профессор Е.П. Панченко, заместителем – профессор И.С. Явелов.

До 2013 года журнал издавался нерегулярно. Первые рубрики: «Оригинальные статьи», «В помощь практическому врачу», «Эхо атеросклероза». С 2013 года журнал стал издаваться ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ» и с тех пор выходит на регулярной основе с периодичностью два раза в год. Появились новые рубрики журнала: «Венозные тромбозы и тромбоэмболии», «Острый коронарный синдром», «Контроль антитромботической терапии», «Клинический случай» и многие другие. Помимо оригинальных и обзорных статей, появились новые формы подачи материала, например слайд-комментарии, что сделало журнал более информативным для широкой врачебной аудитории. С декабря 2015 года журнал включен в «Перечень рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата медицинских наук». В журнале публикуются отечественные и зарубежные специалисты, работающие в области кардиологии, неврологии, лабораторной диагностики, сердечно-сосудистой хирургии, клинической фармакологии, внутренних болезней.

Журнал индексируется в системах:

ISSN 2307-1109 (Print)
ISSN 2658-5952 (Online)

Vol. 11, No. 1, 2021

ATHEROTHROMBOSIS
ATEROTROMBOZ

16+

SPECIALIZED MEDICAL JOURNAL

Founder and publisher:
REMEDIUM GROUP LLC
remedium@remedium.ru

Editor in Chief
Elizaveta P. Panchenko – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Clinical Atherothrombosis Problems, Myasnikov A.L. Cardiology Institute
(Moscow, Russia)

Editor in Chief: *Aleksander Khitrov,*
khitrov@remedium.ru

Responsible to sign-off: *Ksenia Kirillova*

Responsible secretary: *Mariya Panarina*

National Atherothrombosis Society
Tel.: +7(499) 261-43-45, +7(499) 261-46-44, +7(499) 263-24-53

Website Society: www.noat.ru

Website of the journal: www.aterotromboz.ru

Address of the founder and editorial office:
15, Bldg. 2, Akademik Tupolev Nab., Moscow, 105005, Russia
Tel./fax: +7(495) 780-34-25.

Correspondence address:
P.O.Box 8, Moscow, 105082

Included in the list of scientific journals recommended for publication of the main results of dissertation research for the degree of candidate and doctor of sciences, according to Letter of Department of Attestation of Research and Research-Pedagogical Workers of the Ministry of Education and Science of Russia of December 01, 2015, No. 13–6518.
The editors hold no responsibility for the content and accuracy of the information published in advertisements.
Any reproduction of materials is allowed with reference to the magazine.
The views and opinions of the author(s) do not necessarily reflect the views and opinions of the editorial board.
The mass media registration certificate ПИ №ФС77–50962 of August 27, 2012.
The Issue was sent to the printer: 30.06.2021.
Circulation: 12,000 copies

©Atherothrombosis, 2021

Year of journal foundation: 2008
Publication frequency: Semiannually

Science practical peer-reviewed journal
The **Atherothrombosis** Journal was founded in 2008 by the National Society for Atherosclerosis with support from the Russian Society of Cardiology (RSC), the Russian Society of Angiologists and Vascular Surgeons (RCAVS) and the National Stroke Association (NSA).
The aim of the journal is to present the scientific position about the development of measures that can be taken to prevent and treat atherothrombosis, and deliver education to practitioners and cardiologists, cardiovascular surgeons and neurologists based on the publication of the results of modern evidence-based studies and international consensus paper.
Priority objectives of the Journal are to:

- enhance the scientific and practical qualifications of cardiologists, general practitioners, neurologists and cardiovascular surgeons;
- ensure the publication of the results of the original studies in the field of diagnosis and treatment of diseases accompanied by the development of atherothrombosis;
- share practical experience of practitioners, provide a thorough introduction of features of the medical services in the various regions of Russia and abroad;
- inform readers about the latest protocols, standards and guidelines of international medical societies in the field of diagnosis and treatment of atherothrombosis;

The scientific concept of the Journal involves the publication of the results of modern evidence-based studies in the field of atherothrombosis, welcoming the leading domestic and international experts to discuss them, the formation of national consensus papers.
Professor N.A. Gratsianskiy was the Editor-in-Chief, Professors E.P. Panchenko and I.S. Yavelov – Deputies Editor-in-Chief of the Journal from its foundation until the year 2019. Professor E.P. Panchenko has been Editor-in-Chief, Professor I.S. Yavelov – the Deputy Editor-in-Chief of the Journal since 2019.

The journal was published irregularly until 2013. The first sections included "Original articles", "In aid of a practitioner", "Athero-schools echo". The journal has been published by "The Group Remedium" starting from 2013, and since then it been published on a regular basis every half year. The journal expanded the group of sections by adding new ones: "Venous thrombosis and thromboembolism", "Acute coronary syndrome", "Control of antithrombotic therapy", "Clinical case" etc. In addition to the original and review articles, new forms of information presentation have been added, for example, slide comments, which made the journal more informative for a wide medical audience. the journal has been included in the "List of peer-reviewed scientific journals, which should publish the results of dissertations for the degree of doctor and candidate of medical sciences" since December 2015.
Foreign and domestic specialists working in the field of cardiology, neurology, laboratory diagnostics, cardiovascular surgery, clinical pharmacology, internal diseases publish their works in the journal.

The journal is indexed in the following systems:

Том 11, №1, 2021 / Vol. 11, No. 1, 2021
ISSN 2307-1109 (Print)
ISSN 2658-5952 (Online)

АТЕРОТРОМБОЗ

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

ATHEROTHROMBOSIS • ATEROTROMBOZ

SPECIALIZED MEDICAL JOURNAL

Главный редактор
Панченко Елизавета Павловна – д.м.н., профессор, руководитель отдела клинических проблем атеротромбоза, НМИЦ кардиологии (Москва, Россия)

Заместители главного редактора
Явелов Игорь Семенович – д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики, НМИЦ профилактической медицины (Москва, Россия)

Редакционная коллегия
Добровольский Анатолий Борисович – д.б.н., профессор, ведущий научный сотрудник отдела клинических проблем атеротромбоза, Институт кардиологии им. А.Л. Мясникова НМИЦ кардиологии (Москва, Россия)
Карпов Юрий Александрович – д.м.н., профессор, руководитель отдела ангиологии, Институт кардиологии им. А.Л. Мясникова НМИЦ кардиологии (Москва, Россия)
Кухарчук Валерий Владимирович – д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН, главный научный сотрудник, и.о. руководителя отдела проблем атеросклероза, Институт кардиологии им. А.Л. Мясникова НМИЦ кардиологии (Москва, Россия)
Матюшкин Андрей Валерьевич – д.м.н., профессор, профессор кафедры факультетской хирургии педиатрического факультета, РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)
Парфенов Владимир Анатольевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой нервных болезней и директор клиники нервных болезней им. А.Я. Кожевникова, Первый МГМУ имени И.М. Сеченова (Москва, Россия)
Покровский Анатолий Владимирович – д.м.н., профессор, академик РАН, президент Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов, Президент Европейского Общества по сосудистой хирургии, руководитель отделения хирургии сосудов, НМИЦ хирургии имени А.В. Вишневского, заведующий кафедрой клинической ангиологии и сосудистой хирургии, Российская академия последипломного образования (Москва, Россия)
Скворцова Вероника Игоревна – д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН, руководитель Федерального медико-биологического агентства России (Москва, Россия)
Шалаев Сергей Васильевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой кардиологии и кардиохирургии с курсом скорой медицинской помощи, Тюменский государственный медицинский университет, заслуженный деятель науки РФ, главный специалист-кардиолог департамента здравоохранения Тюменской области (Тюмень, Россия)

Редакционный совет
Айкава Елена – врач, доктор наук, профессор медицины в Гарвардской медицинской школе; содиректор Центра междисциплинарных научных исследований сердечно-сосудистых заболеваний (CICS), директор-основатель Программы трансляционных исследований сердечных клапанов (HVTRP) и помощник руководителя Отдела биомедицинских исследований сердечно-сосудистых заболеваний Объединенного бостонского медицинского центра, штат Массачусетс, США (США)
Вавилова Татьяна Владимировна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой лабораторной медицины и генетики, НМИЦ им. В.А. Алмазова, главный внештатный специалист по клинической лабораторной диагностике Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)
Вереина Наталья Константиновна – д.м.н., профессор кафедры, Южно-Уральский государственный медицинский университет, руководитель городского отдела патологии гемостаза (Челябинск, Россия)
Затейщиков Дмитрий Александрович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии, Центральная государственная медицинская академия УД Президента РФ, заведующий первичным сосудистым отделением, Городская клиническая больница № 51, член президиума секции неотложной кардиологии Российского кардиологического общества, член Европейского общества кардиологов, Европейского атеросклеротического общества, Американской ассоциации сердца (Москва, Россия)
Зотиков Андрей Евгеньевич – д.м.н., профессор, ведущий специалист отделения сосудистой хирургии, НМИЦ хирургии имени А.В. Вишневского (Москва, Россия)
Комаров Андрей Леонидович – д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела клинических проблем атеротромбоза, Институт кардиологии им. А.Л. Мясникова НМИЦ кардиологии (Москва, Россия)
Лагута Павел Сергеевич – к.м.н., заведующий 4-м кардиологическим отделением, НМИЦ кардиологии (Москва, Россия)
Мазуров Алексей Владимирович – д.м.н., профессор, заведующий лабораторией клеточной адгезии, НМИЦ кардиологии (Москва, Россия)
Папаян Людмила Петровна – д.м.н., профессор, заведующая лабораторией свертывания крови, РНИИ гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства (Санкт-Петербург, Россия)
Синицын Валентин Евгеньевич – д.м.н., профессор, руководитель Центра лучевой диагностики, Лечебно-реабилитационный центр Минздрава России (Москва, Россия)
Стаховская Людмила Витальевна – д.м.н., профессор, директор НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта, профессор кафедры фундаментальной и клинической неврологии и нейрохирургии, МБФ РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)
Фонякин Андрей Викторович – д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник, руководитель лаборатории кардионеврологии, Научный центр неврологии Российской академии наук (Москва, Россия)

Editor in Chief
Elizaveta P. Panchenko – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Clinical Atherothrombosis Problems, Myasnikov Cardiology Institute, National Medical Research Center of Cardiology (Moscow, Russia)

Deputy Editor in Chief
Igor S. Yavelov – Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher, Department of Clinical Cardiology and Molecular Genetics, National Medical Research Center for Preventive Medicine (Moscow, Russia)

Editorial review board
Anatoly B. Dobrovolsky – Dr. Sci. (Bio.), Professor, Leading Researcher, Department of Clinical Problems in Atherothrombosis, Myasnikov Cardiology Institute, National Medical Research Center of Cardiology (Moscow, Russia)
Yury A. Karpov – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Angiology Department, Myasnikov Cardiology Institute, National Medical Research Center of Cardiology (Moscow, Russia)
Valery V. Kukharchuk – Dr. Sci. (Med.), Professor, Corr. Member RAS, Chief Researcher, Deputy Head of Department of Clinical Problems in Atherothrombosis, Myasnikov Cardiology Institute, National Medical Research Center of Cardiology (Moscow, Russia)
Andrey V. Matyushkin – Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Faculty Surgery, Faculty of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)
Vladimir A. Parfenov – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Nervous Diseases and Director of Kozhevnikov Clinic of Nervous Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)
Anatoly V. Pokrovsky – Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician RAS, President of the Russian Society of Angiologists and Vascular Surgeons, President of the European Society for Vascular Surgery, Head of Vascular Surgery Department, Vishnevsky National Medical Research Center Surgery, Head of Clinical Angiology and Vascular Surgery Department, Russian Academy of Postgraduate Education (Moscow, Russia)
Veronika I. Skvortsova – Dr. Sci. (Med.), Professor, Corr. Member RAS, Head of the Federal Medical and Biological Agency of Russia (Moscow, Russia)
Sergey V. Shalaev – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Cardiology and Cardiac Surgery and Emergency Medical Care Course, Tyumen State Medical University, Honoured Scientist of the Russian Federation, Chief Specialist-Cardiologist of Health Department of the Tyumen Region (Tyumen, Russia)

Editorial team
Elena Aikawa – M.D., Ph.D., is Professor of Medicine at Harvard Medical School, Co-director of the Center for Interdisciplinary Cardiovascular Sciences (CICS), Founding Director of the Heart Valve Translational Research Program (HVTRP) and Associate Head of Cardiovascular Life Sciences Section at Brigham and Women's Hospital in Boston, Massachusetts, USA (USA)
Tat'yana V. Vavilova – Dr. Sci. (Med), Professor, Head of the Department of Laboratory Medicine and Genetics, Almazov National Medical Research Center, Chief External Expert Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)
Natalya K. Vereina – Dr. Sci. (Med.), Professor, Chair for Intermediate Level Therapy, South Ural State Medical University, Head of the City Department of Hemostasis Disorders (Chelyabinsk, Russia)
Dmitry A. Zateischikov – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Therapy, Cardiology and Functional Diagnostics and Nephrology Course, the Central Clinical Hospital of the Presidential Administration of the Russian Federation, Head of Primary Vascular Department of City Clinical Hospital No. 51, Member of Presidium of Emergency Cardiology Section of the Russian Cardiological Society, Member of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society, American Heart Association (Moscow, Russia)
Andrei E. Zotikov – Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Leading Specialist of Vascular Surgery Department Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery (Moscow, Russia)
Andrei L. Komarov – Dr. Sci. (Med.), Professor, Leading Researcher, Department of Clinical Problems in Atherothrombosis, Myasnikov Cardiology Institute, National Medical Research Center of Cardiology (Moscow, Russia)
Pavel S. Laguta – Cand. Sci. (Med.), Deputy Head of the Fourth Kardiology Department, National Medical Research Center of Cardiology (Moscow, Russia)
Alexey V. Mazurov – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Cell Adhesion Laboratory, National Medical Research Center of Cardiology (Moscow, Russia)
Lyudmila P. Papayan – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Blood Coagulation Laboratory, Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology of the Federal Medical and Biological Agency (St Petersburg, Russia)
Valentin E. Sinitsyn – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Center for Radiographic Diagnosis, Medical Rehabilitation Center of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)
Lyudmila V. Stakhovskaya – Dr. Sci. (Med.), Professor, Director of the Research Institute of Cerebrovascular Pathology and Stroke, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)
Andrei V. Fonyakin – Dr. Sci. (Med.), Professor, Leading Researcher, Head of the Laboratory of Cardioneurology, Scientific Center of Neurology RAS (Moscow, Russia)

Том 11, №1, 2021
АТЕРОТРОМБОЗ
СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

АРТЕРИАЛЬНЫЕ И ВЕНОЗНЫЕ ТРОМБОЗЫ

О.О. Шахматова, Е.П. Панченко, Т.В. Балахонова, М.И. Макеев, В.М. Миронов, З.Н. Бланкова, Е.А. Буторова

Кардиомиопатия и множественный артериальный тромбоз у пациента с тахиформой фибрилляции предсердий, перенесшего COVID-19 тяжелого течения 6

А.Б. Сугралиев, Ш.С. Актаева, Ш.Б. Жангелова, С.А. Шиллер, Ж.М. Кусымжанова, С.К. Туганбекова, Ж.С. Шериядан, Б.Л. Даниярова, В.Э. Цай

Оценка риска и профилактика венозных тромбозов среди госпитализированных пациентов: результаты регионального мультицентрового исследования 26

А.М. Зудин, А.С. Шаповал

Сулодексид в терапии посттромботической болезни, осложнившейся развитием трофических дефектов нижних конечностей, у пациентов, перенесших пневмонию при COVID-19..... 41

И.С. Явелов

Пожилой пациент с фибрилляцией предсердий и коронарные риски..... 51

АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

А.Д. Эрлих

Антикоагулянты и антиагреганты в эпоху COVID-19 58

Е.С. Кропачева, Е.Н. Кривошеева, Е.П. Панченко

Эффективность и безопасность ривароксабана у больных неклапанной фибрилляцией предсердий в реальной клинической практике (по данным регистра РЕГАТА-2)..... 68

Е.П. Панченко

Современные представления о месте ацетилсалициловой кислоты в лечении больных с различными проявлениями атеротромбоза.... 89

Т.Н. Новикова

Минимизация риска кровотечений при назначении прямых пероральных антикоагулянтов 106

ДИАГНОСТИКА

Ю.А. Омаров, Т.Н. Веселова, Р.М. Шахнович, Т.С. Сухинина, Н.С. Жукова, И.Н. Меркулова, Н.А. Барышева, Д.В. Певзнер, В.Н. Шитов, Л.С. Атабаева, Р.О. Хангоев, Г.К. Арутюнян, В.М. Миронов, Е.В. Меркулов, И.И. Староверов, С.К. Терновой

Диагностическая эффективность перфузионной компьютерной томографии миокарда с чреспищеводной электрокардиостимуляцией у больных с исходным диагнозом «острый коронарный синдром».....128

С.Г. Хаспекова, О.Н. Шустова, В.В. Бодрова, А.В. Мазуров

Ретикулярные тромбоциты – новый фактор риска атеротромбоза?.....144

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

А.Е. Зотиков, М.Р. Хоконов, К.Х. Эминов, А.М. Соловьева, А.В. Кожанова, В.С. Остапенко, А.Ю. Щедрина, Е.В. Чеботарева, Д.Л. Ликальтер, А.Ю. Молчанова, Л.А. Алексанян, О.Н. Ткачева

Случай успешного хирургического лечения разрыва гигантской аневризмы инфраренального отдела аорты у пациентки старческого возраста 157

А.Е. Зотиков, З.А. Адырхаев, А.М. Соловьева

Аневризмы почечных артерий 164

Vol. 11, No. 1, 2021
ATHEROTHROMBOSIS
ATEROTROMBOZ
SPECIALIZED MEDICAL JOURNAL

ARTERIAL AND VENOUS THROMBOSIS

O.O. Shakhmatova, E.P. Panchenko, T.V. Balakhonova, M.I. Makeev, V.M. Mironov, Z.N. Blankova, E.A. Butorova

Cardiomyopathy and multiple arterial thrombosis in a patient with severe tachyform atrial fibrillation after COVID-19 6

A.B. Sugraliyev, Sh.S. Aktayeva, Sh.B. Zhangelova, S.A. Shiller, Zh.M. Kussymzhanova, S.K. Tuganbekova, Zh.S. Sheriyazdan, B.L. Danyarova, V.E. Tsai

Risk assessment and prevention of venous thromboembolism among hospitalized patients: Results of the regional multicenter study..... 26

A.M. Zudin, A.S. Shapoval

Sulodexide in the treatment of post-thrombotic disease complicated by the development of trophic defects of the lower extremities in patients with COVID-19 pneumonia 41

I.S. Yavelov

Elderly patient with atrial fibrillation and coronary risks 51

ANTITHROMBOTIC THERAPY

A.D. Erlikh

Anticoagulants and antiaggregants in the COVID-19 era 58

E.S. Kropacheva, E.N. Krivosheeva, E.P. Panchenko

Rivaroxaban in patients with atrial fibrillation: from research to real practice (based on REGistry of Long-term AnTithrombotic TherApy-2 (REGATA)) 68

E.P. Panchenko

Modern concepts of the place of acetylsalicylic acid in the treatment of patients with various manifestations of atherothrombosis..... 89

T.N. Novikova

The risk of bleeding minimization with direct oral anticoagulants.....106

DIAGNOSTICS

Yu.A. Omarov, T.N. Veselova, R.M. Shakhnovich, T.S. Sukhinina, N.S. Zhukova, I.N. Merkulova, N.A. Barysheva, D.V. Pevzner, V.N. Shitov, L.S. Atabaeva, R.O. Khangoev, G.K. Arutyunyan, V.M. Mironov, E.V. Merkulov, I.I. Staroverov, S.K. Ternovoy

Diagnostic efficiency of myocardial perfusion computed tomography with transesophageal pacing in patients with an initial diagnosis of acute coronary syndrome.....128

S.G. Khaspekova, O.N. Shustova, V.V. Bodrova, A.V. Mazurov

Reticulated platelets – a new risk factor of atherothrombosis? 144

SURGERY

A.E. Zotikov, M.R. Khokonov, K.Kh. Eminov, A.M. Solovieva, A.V. Kozhanova, V.S. Ostapenko, A.Yu. Shchedrina, V.S. Chebotareva, D.L. Likalter, A.Yu. Molchanova, L.A. Aleksanyan, O.N. Tkacheva

A case of successful surgical treatment of a ruptured giant aneurysm of the infrarenal aorta in an elderly patient.....157

A.E. Zotikov, Z.A. Adyrkhaev, A.M. Solovyova

Renal artery aneurysms 164

https://doi.org/10.21518/2307-1109-2021-11-1-6-24

BY-NC-ND

Клинический случай / Clinical case

Кардиомиопатия и множественный артериальный тромбоз у пациента с тахиформой фибрилляции предсердий, перенесшего COVID-19 тяжелого течения

О.О. Шахматова✉, olga.shahmatova@gmail.com, **Е.П. Панченко, Т.В. Балахонова, М.И. Макеев, В.М. Миронов, З.Н. Бланкова, Е.А. Буторова**
Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии; 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15А

Резюме

Представлен случай кардиомиопатии со снижением фракции выброса левого желудочка до 18%, многососудистым артериальным тромбозом у пациента, перенесшего COVID-19 тяжелого течения 3,5 мес. назад. Изначально кардиопатия расценивалась как исход миокардита, вызванного SARS-CoV2, однако МРТ с отсроченным контрастированием гадолинием не выявила ни фиброза, ни признаков активного миокардита. Подробный сбор анамнеза показал, что давность тахиформы фибрилляции предсердий превышает 4 мес., указанные в медицинской документации. Малосимптомная манифестация аритмии произошла на 8 мес. раньше, пациент не обращался к врачу в связи с эпидобстановкой. По данным коронароангиографии был выявлен субтотальный стеноз передней нисходящей артерии. Наиболее вероятно, кардиопатия носит аритмогенный и ишемический характер. После достижения нормосистолии и коронарного стентирования фракция выброса левого желудочка составила 25–27%. При первой госпитализации 4 мес. назад выявлен тромб ушка левого предсердия. После COVID-19 пациент получал неадекватно низкую дозу апиксабана 5 мг в сутки. Через 3 нед. после COVID-19 у пациента был выявлен инфаркт правой почки, пристеночные тромбы в брюшной аорте, тромбоз поверхностной бедренной, глубокой бедренной, подколенной, передней большеберцовой артерий слева, подколенной артерии справа; тромботические осложнения могли развиться как in situ, так и быть следствием кардиоэмболии. Назначение дабигатрана 300 мг в сутки и аспирина позволило добиться растворения тромба в ушке левого предсердия, улучшения течения перемежающейся хромоты, избежать повторных тромботических осложнений. COVID-19 мог способствовать прогрессированию атеросклероза, более злокачественному течению фибрилляции предсердий, развитию тромбозов, однако коронавирусная инфекция не является единственной причиной тяжелого заболевания у пациента. COVID-19 не только может быть причиной прямого поражения сердца и сосудов, но и оказывать косвенное негативное влияние – отдалять выявление кардиальной патологии и быть причиной ее гиподиагностики под маской «постковида».

Ключевые слова: COVID-19, постковид, тромбоз, миокардит, дабигатран, фибрилляция предсердий, коагулопатия

Для цитирования: Шахматова О.О., Панченко Е.П., Балахонова Т.В., Макеев М.И., Миронов В.М., Бланкова З.Н., Буторова Е.А. Кардиомиопатия и множественный артериальный тромбоз у пациента с тахиформой фибрилляции предсердий, перенесшего COVID-19 тяжелого течения. *Атеротромбоз*. 2021;11(1):6–24. https://doi.org/10.21518/2307-1109-2021-11-1-6-24.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Cardiomyopathy and multiple arterial thrombosis in a patient with severe tachyform atrial fibrillation after COVID-19

Olga O. Shakhmatova✉, olga.shahmatova@gmail.com, **Elizaveta P. Panchenko, Tatyana V. Balakhonova, Maksim I. Makeev, Vsevolod M. Mironov, Zoya N. Blankova, Ekaterina A. Butorova**
National Medical Research Center of Cardiology; 15a, 3rd Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia

Abstract

We present a case of cardiomyopathy with a reducedleft ventricular ejection fraction of up to 18%, multivessel arterial thrombosis in a patient who had undergone severe COVID-19 3.5 months earlier. The cardiopathy was initially considered as an outcome of SARS-CoV2-induced myocarditis, but MRI with delayed gadolinium contrast revealed no fibrosis or evidence of active myocarditis. A detailed collection of the medical history showed that the duration of tachyform atrial fibrillation exceeded the 4 months indicated in the medical records. Oligosymptomatic manifestation of arrhythmia occurred 8 months earlier, the patient did not consult a physician due to epidemic

© Шахматова О.О., Панченко Е.П., Балахонова Т.В., Макеев М.И., Миронов В.М., Бланкова З.Н., Буторова Е.А., 2021

conditions. Coronary angiography revealed subtotal stenosis of the anterior descending artery. Most probably, the cardiopathy was arrhythmogenic and ischemic. After achieving normosystole and coronary stenting, theleft ventricular ejection fraction was 25-27%. At the first hospitalization 4 months ago,left atrial auricular thrombus was detected. After COVID-19 the patient received inadequatelylow dose of apixaban 5 mg per day. Three weeks after COVID-19, the patient was diagnosed with infarction of the right kidney, wall thrombosis in the abdominal aorta, thrombosis of the superficial femoral, deep femoral, popliteal, anterior tibial arteries on theleft, right popliteal artery; thrombotic complications could have developed both in situ and as a result of cardioembolism. Administration of dabigatran 300 mg per day and aspirin helped to dissolve the thrombus in theleft atrial auricle, improve the course of intermittent claudication, and avoid recurrent thrombotic complications. COVID-19 could contribute to the progression of atherosclerosis, more malignant course of atrial fibrillation, development of thrombosis, but coronavirus infection is not the only cause of severe disease in a patient. COVID-19 can not only be the cause of directlesions of the heart and vessels, but also have an indirect negative effect - to delay the detection of cardiac pathology and be the cause of its hypodiagnosis under the mask of "postcovid".

Keywords: COVID-19, postcovid, thrombosis, myocarditis, dabigatran, atrial fibrillation, coagulopathy

For citation: Shakhmatova O.O., Panchenko E.P., Balakhonova T.V., Makeev M.I., Mironov V.M., Blankova Z.N., Butorova E.A. Cardiomyopathy and multiple arterial thrombosis in a patient with severe tachyform atrial fibrillation after COVID-19. *Aterotromboz = Atherothrombosis*. 2021;11(1):6–24. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2307-1109-2021-11-1-6-24.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Пандемия COVID-19 в значительной степени повлияла на частоту и структуру сердечно-сосудистых осложнений, с которыми пришлось столкнуться врачам за последние 1,5 года. Помимо непосредственного повреждения миокарда и эндотелия, развития гиперкоагуляции, косвенный негативный вклад вносят карантинные мероприятия и ограничение доступности медицинской помощи. Карантин и последовавшее за ним ограничение социальной активности для многих, прежде всего пожилых людей, привели к таким последствиям, как гиподинамия, прирост массы тела, увеличение потребления алкоголя, тревожно-депрессивные расстройства. Все эти факторы являются известными триггерами сердечно-сосудистых заболевания (ССЗ). К сожалению, имеет место ограничение получения медицинской помощи как за счет перераспределения ресурсов здравоохранения, так и за счет боязни пациентов обращаться за плановой и даже экстренной помощью. Так, были опубликованы данные об уменьшении числа госпитализаций в связи с инфарктом миокарда (ИМ) и одновременном приросте смертности от этого осложнения [1, 2]. Опыт израильских кардиохирургов показал, что в 2020 г. выполнялось меньше операций коронарного шунтирования, чем в 2019 г., при этом смертность у прооперированных больных в 2020 г. была в 2,5 раза выше. Авторы связывают этот факт в т.ч. с тем, что операции существенно откладывались и в конечном счете проводились уже у более тяжелых пациентов [3]. Анализ опыта Англии продемонстрировал прирост смертности от ССЗ в период пандемии COVID-19, причем влияние «недополученной» медицинской помощи оказалось даже выше, чем прямой эффект инфекции. По оценке специалистов, за год произошло 31–62 тыс. дополнительных смертей от ССЗ, обусловленных перенесенным COVID-19, и 51–102 тыс. дополнительных сердечно-сосудистых смертей вследствие косвенного влияния «недополучения» помощи. В наибольшей степени увеличился риск смерти, связанный с ишемической болезнью сердца (ИБС), фибрилляцией предсердий (ФП), хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и инсультом [4].

Еще одной новой проблемой для врачей становится так называемый «постковид» – крайне гетерогенный симптомокомплекс,

сохраняющийся после острой фазы заболевания. Частыми симптомами «постковида» являются слабость, одышка, боли в грудной клетке, сердцебиение [5]. Наличие подобных жалоб требует стандартного обследования у кардиолога для исключения ИБС, нарушений ритма сердца, ХСН, в то время как «постковид» должен быть диагнозом исключения [5].

Одним из относительно редких, но драматичных проявлений «постковида» могут быть отсроченные тромботические осложнения, в т.ч. артериальные. Системный обзор 5 когортных исследований и ряда серий клинических случаев [6] указывает на относительно высокую частоту артериальных тромбозов у пациентов с тяжелым и критическим COVID-19, которая составляет 4,4%; более 95% выявленных тромбозов являлись на момент выявления бессимптомными. Наиболее частой локализацией тромбозов (39%) были артерии конечностей. В других когортах описана еще более высокая распространенность поражения периферических артерий: острая ишемия конечностей у госпитализированных в палату интенсивной терапии (ПИТ) пациентов с COVID-19 достигала 3–15% [7–9]. Чаще поражались крупные артерии или артерии среднего калибра, тромбозы развивались несмотря на антитромботическую терапию разной степени интенсивности [7–10]. До половины случаев острой ишемии конечностей являлись первым проявлением COVID-19, у 20% пациентов респираторные симптомы так и не возникали [7–11]. В ряде случаев тромботические эпизоды возникали отсроченно: в одной из серий клинических случаев медиана времени от сероконверсии до появления клинических проявлений тромбоза составила 78 дней [11]. Возраст, ожирение и сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания являлись основными предикторами этих событий [7–9], однако значительная доля артериальных тромбозов развивается у пациентов с COVID-19 без дополнительных факторов риска, в т.ч. без врожденных и приобретенных тромбофилий [10, 11]. Зачастую артериальный тромбоз сопровождался внезапным существенным повышением уровня Д-димера, что может учитываться в диагностическом алгоритме. Также ряд исследователей указывают на возрастание во время пандемии COVID-19 числа случаев артериальных тромбозов нетипичной локализации (аорта, верхние конечности, почечные артерии), характера (флотирующий тромбоз общей сонной артерии) или протяженности (в т.ч. часто выявляется многососудистое поражение) [10–12]. Подходы к ведению пациентов с артериальными тромбозами при COVID-19 заимствованы из общей клинической практики: пациенту необходимо как можно быстрее начать инфузию нефракционированного гепарина (НФГ), обеспечить адекватное обезболивание с одновременным решением вопроса о хирургическом лечении [13]. В дальнейшем осуществляется переход на пероральный антикоагулянт или низкомолекулярный гепарин (НМГ), возможна комбинация с антитромбоцитарным препаратом. Продолжение антикоагулянтной терапии после реваскуляризации снижает риск ретромбоза, что было показано в т.ч. для пациентов с COVID-19 [9].

Возможно, одной из причин увеличения числа периферических артериальных тромбозов является прирост новых случаев ФП у пациентов с COVID-19. Данных об особенностях частоты и тяжести тромбоэмболических осложнений у пациентов с ФП и COVID-19 довольно мало. Теоретически коагулопатия у пациентов с COVID-19 может рассматриваться как самостоятельный значимый преходящий фактор риска тромбоэмболических осложнений (ТЭО), что могло бы являться основанием для краткосрочного назначения антикоагулянтов даже пациентам с CHA2DS2-VASc 0–1 балла. Однако данных, подтверждающих такие соображения, на данном этапе нет. Относительно недавно было опубликовано

когортное исследование [14], в рамках которого сравнивалась частота тромбоэмболических осложнений у пациентов старше 50 лет с вновь возникшей ФП с сопутствующим COVID-19 и без него. Группы сравнения численностью по 2 454 человека были хорошо сбалансированы по сопутствующей патологии и факторам риска ТЭО. Было показано, что частота ТЭО между группами достоверно не различалась и составила, соответственно, 14,5% и 13,7% (log-rank p = 0,27). Однако в данной публикации отсутствуют данные о проводимой, в т.ч. в связи с COVID-19, антитромботической терапии. Исходя из отсутствия информации об увеличении артериальных ТЭО у пациентов с ФП и COVID-19, профессиональные сообщества предлагают придерживаться стандартных подходов в лечении таких пациентов [15]. Назначение и выбор антикоагулянта должен проводиться с учетом тяжести течения COVID-19, сопутствующей патологии, функции почек и печени, межлекарственных взаимодействий.

Все обозначенные проблемы в той или иной мере иллюстрирует представленный ниже клинический случай.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент Ц., 63 года, госпитализировался в ФГБУ НМИЦ кардиологии МЗ РФ в марте 2021 г. с жалобами на одышку при умеренных физических нагрузках, снижение переносимости физических нагрузок, слабость, утомляемость, снижение и извращение вкуса и обоняния, снижение аппетита, эпизоды тошноты, а также ощущение тяжести в икроножных мышцах при ходьбе на расстояние порядка 500 м (больше выраженное слева).

Пациент курил в течение 40 лет, бросил в возрасте 53 лет. С 56 лет страдает гипертонической болезнью с максимальным уровнем артериального давления (АД) 165/110 мм рт. ст., на фоне терапии кандесартаном 16 мг и гидрохлортиазидом 12,5 мг достигались целевые значения АД. Также пациент в течение нескольких лет получал аспирин в дозе 50 мг с целью первичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений.

В связи с пандемией COVID-19 пациент соблюдал строгий режим самоизоляции с марта 2020 г., резко ограничив двигательную активность. На этом фоне чаще отмечал эпизоды повышения АД. Также увеличилось количество потребляемого пациентом алкоголя. С апреля 2020 г. на автоматическом тонометре начал срабатывать индикатор аритмии. Сердцебиений, перебоев в работе сердца пациент не отмечал, за медицинской помощью не обращался в связи с эпидемиологической обстановкой и действующими на тот момент карантинными мероприятиями. С лета 2020 г. отметил снижение переносимости физической нагрузки. Осенью 2020 г. появилась и нарастала одышка, в ноябре одышка возникала в покое, пациент спал в положении ортопноэ. В декабре 2020 г. с явлениями декомпенсации сердечной недостаточности по обоим кругам кровообращения, двусторонним плевральным выпотом, асцитом был госпитализирован в стационар по месту жительства, тогда впервые была верифицирована фибрилляция предсердий с частотой сокращения желудочков (ЧСЖ) до 170 уд/мин (по-видимому, нарушение ритма сердца возникло еще в апреле 2020 г.). По данным ЭхоКГ на тот момент отмечалось расширение обоих предсердий, снижение фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) до 46%, легочная гипертензия. Методом МСКТ сердца с контрастированием был выявлен тромбоз ушка левого предсердия (дефект наполнения размерами 22 х 17 мм). Функция щитовидной железы на тот момент и в дальнейшем – в норме, почечная функция сохранена (клиренс креатинина по Кокрофту – Гаулту 95 мл/мин). Проводилась терапия петлевыми диуретиками, антагонистами рецепторов к ангиотензину (АРА) II, метопрололом 100 мг, аторвастатином 20 мг, на фоне чего удалось

достичь субкомпенсации явлений недостаточности кровообращения (НК), ЧСЖ составляло в среднем порядка 120 уд/мин. С целью профилактики тромбоэмболических осложнений был назначен дабигатрана этексилат в дозе 150 мг 2 раза в день.

Через неделю после выписки манифестировал COVID-19, в связи с чем пациент госпитализировался в инфекционный стационар. Первые двое суток пациент находился в ПИТ. Отмечал выраженную слабость, усиление одышки, сухой кашель. Температура не превышала 38 °С, минимальная сатурация на атмосферном воздухе составляла 90%, на фоне нагрузки снижалась до 84%, максимальная степень поражения легких – КТ3. Максимальный уровень С-реактивного белка (СРБ) составлял 89 мг/л, ферритина – 2336 мкг/л, Д-димера – 1575 нг/мл, фибриногена – 7,95 г/л. Максимальный уровень креатинина составлял 126 мкмоль/л (клиренс креатинина 80 мл/мин). Сохранялась фибрилляция предсердий со средней ЧСЖ 105–120 ударов в минуту. По данным ЭхоКГ ФВ ЛЖ снизилась до 30%. По данным дуплексного сканирования артерий и вен нижних конечностей тромбоза не было, выявлено атеросклеротическое поражение артерий нижних конечностей и брюшной аорты. Проводилась неинвазивная оксигенотерапия, вводился тоцилизумаб, дексаметазон 16 мг, затем 8 мг в течение 6 суток, фавипиравир 1600 мг однократно, далее по 600 мг. На момент поступления дабигатран был отменен, проводилась терапия НФГ в дозе 7,5 тыс. х 4 раза п/к в течение 5 суток, затем в течение 6 суток до момента выписки пациент получал дабигатрана этексилат по 150 мг 2 раза в день. На фоне улучшения самочувствия и положительной динамики объективных показателей был выписан, рекомендована терапия апиксабаном по 2,5 мг 2 раза в день. Отметим, что оснований для снижения дозы апиксабана не было: пациенту 63 года, масса тела 106 кг, на момент выписки концентрация креатинина составляла 106 мкмоль/л. Суммарно апиксабан в сниженной дозе пациент принимал 3,5–4 нед.

Через несколько дней после выписки отметил возобновление и прогрессирование одышки. Через 2 нед. после выписки в течение 3–4 дней вновь регистрировалось повышение температуры тела до 37–37,4 °С (возможно, за счет персистирования вируса или вторично присоединившейся бактериальной инфекции). Тогда же впервые появилась перемежающаяся хромота, т.е. ее первые симптомы возникли через 3 нед. после манифестации COVID-19. В конце января 2021 г. обратился в консультативно-диагностическое отделение (КДО) НМИЦ кардиологии в состоянии анасарки. Была запланирована госпитализация в ближайшие несколько дней, на период ожидания госпитализации была скорректирована консервативная терапия: доза торасемида увеличена с 5 до 15 мг, ИАПФ заменены на сакубитрил/валсартан 100 мг, добавлены дигоксин 0,125 мг и эплеренон 12,5 мг, доза апиксабана увеличена до 5 мг 2 раза в сутки. Отмечалось усиление диуреза (с превышением за сутки на 1–1,5 л). На 3-и сутки пациент отметил появление боли в покое в стопе, икроножных мышцах, похолодание, снижение чувствительности кожных покровов левой нижней конечности. Было выполнено дуплексное сканирование артерий нижних конечностей, выявлено аневризматическое расширение обеих подколенных артерий с тромбозом (слева окклюзирующим), окклюзирующий тромбоз левой поверхностной бедренной артерии (ПБА) в дистальном отделе, неокклюзирующий тромбоз левой глубокой бедренной артерии (ГБА) от устья, окклюзия левой передней большеберцовой артерии (ПББА) на всем протяжении. Уровень Д-димера в этот момент составил 4500 нг/мл. Пациент был экстренно госпитализирован в сосудистое отделение по месту жительства, выявленные изменения были верифицированы по данным МСКТ. В инфраренальном отделе аорты были выявлены множественные атеросклеротические

бляшки с пристеночным тромбозом, аневризматическое расширение подвздошных артерий с обеих сторон. Также при контрастной МСКТ были выявлены изменения в правой почке, не позволяющие исключить перенесенный инфаркт (обширные участки сниженного накопления контраста в области нижнего полюса и в средних отделах).

Учитывая острую ишемию левой нижней конечности, обсуждалось хирургическое лечение, однако по данным ЭхоКГ ФВ ЛЖ составила 18%. В связи с отсутствием угрожающей ишемии конечностей (степень острой артериальной непроходимости по И.И. Затевахину и соавт. была оценена как I), отсутствием нарастания степени ишемии и высоким анестезиологическим риском было принято решение о консервативной тактике ведения пациента. В течение 10 дней больной получал сулодексид 600 ЛЕ в/в капельно, НФГ по 5 тыс. ЕД п/к 3 раза в день, аспирин 100 мг в сутки. Был выписан на терапии ривароксабаном 20 мг и ацетилсалициловой кислотой 100 мг, однако сразу после выписки ривароксабан был заменен на дабигатран 150 мг 2 раза в день, продолжен прием ацетилсалициловой кислоты 100 мг в сутки. На фоне проводимой консервативной терапии в течение месяца пациент отметил улучшение с точки зрения признаков ишемии нижних конечностей: восстановлена чувствительность, нормализовалась окраска кожных покровов, боли в покое не беспокоили, в дальнейшем отмечалось увеличение дистанции безболевой ходьбы.

При повторном визите в КДО НМИЦ кардиологии сохранялось выраженное снижение глобальной сократимости ЛЖ (ФВ 18%). Состояние было расценено как исход перенесенного SARS-CoV2-ассоциированного миокардита. На фоне проводимой консервативной терапии состояние пациента несколько улучшилось, однако достичь полной компенсации явлений НК не удалось, что и послужило причиной госпитализации в НМИЦ кардиологии.

При поступлении 25.03.2021 общее состояние пациента средней тяжести. Лежит низко, одышки в покое нет, яремные вены ненабухшие, акроцианоз, пастозность голеней и стоп. SpO_2 96%. Окраска кожных покровов обеих ног нормальная, чувствительность и подвижность сохранена. Индекс массы тела 28 кг/м^2. Дыхание с жестким оттенком, несколько ослаблено в базальных отделах с обеих сторон, единичные влажные хрипы в базальных отделах с обеих сторон. Тоны сердца приглушены, шумов над областью сердца и крупных сосудов не выслушивается, ЧСЖ 134 уд/мин, пульс 116 в мин, дефицит пульса 18 уд/мин. АД 98/66 мм рт. ст. Пульсация на a.dorsalis pedis слева не определяется. Печень на 3 см выступает из-под края реберной дуги, плотная при пальпации.

На электрокардиограмме (*рис. 1*) регистрировалась фибрилляция предсердий с ЧСЖ 126–181 уд/мин (средняя 158 уд/мин). По данным рентгенографии органов грудной клетки: кардиомегалия, расширение непарной вены, венозный застой 2-й степени, артериальная легочная гипертензия, жидкость в плевральных синусах с обеих сторон. В анализах крови: креатинин

РИСУНОК 1. Электрокардиограмма на момент поступления: фибрилляция предсердий с частотой желудочковых сокращений 126–181 уд/мин
FIGURE 1. Electrocardiogram at the time of admission: atrial fibrillation with ventricular contractions 126-181 beats per minute

110 мкмоль/л, липопротеиды низкой плотности 1,94 ммоль/л; уровень Д-димера (340 нг/мл), СРБ (2,6 мг/л) и высокочувствительного тропонина (24,1 пг/мл) в пределах референсных значений, NT-proBNP значительно повышен – 9 236,0 пг/мл, в остальном – без особенностей.

Была инициирована парентеральная терапия фуросемидом 60 мг, доза эплеренона увеличена до 25 мг, с целью достижения нормосистолии метопролол заменен на бисопролол 10 мг, доза дигоксина увеличена до 0,25 мг, добавлен дапаглифлозин 10 мг в сутки. На 5-е сутки терапии удалось достичь нормосистолии (ЧСЖ в среднем составляла 85–95 уд/мин), в дальнейшем на фоне насыщения препаратами средняя ЧСЖ за сутки по данным холтеровского мониторирования ЭКГ (ХМ ЭКГ) составила 81 уд/мин. Концентрация дигоксина на 7-е сутки от увеличения дозы составила 1,3 нг/мл. Принимая во внимание отсутствие клинически значимых желудочковых нарушений ритма сердца по данным ХМ ЭКГ (за сутки выявлено 56 одиночных желудочковых экстрасистол), принципиальную важность поддержания нормосистолии, принято решение не снижать дозу дигоксина с мониторированием его концентрации, а также контролем уровня калия, магния.

По данным ЭхоКГ, выполненной на фоне достижения нормосистолии на 5-е сутки пребывания в стационаре, выявлена дилатация всех полостей сердца, значительное диффузное снижение глобальной сократимости ЛЖ (ФВ 20–23%) (*рис. 2*), отсутствие четких зон нарушений локальной сократимости миокарда, гипертрофия миокарда ЛЖ (эксцентрический тип), начальная легочная гипертензия (СДЛА 37 мм рт. ст.), функциональная регургитация на трикуспидальном клапане 2–3-й степени, на митральном клапане 2-й степени, центральное венозное давление повышено не было. По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца с отсроченным контрастированием гадолинием очагового поражения миокарда желудочков воспалительного или ишемического характера, зон фиброза не выявлено. Таким образом, данных за перенесенный миокардит, инфаркт миокарда на фоне COVID-19 получено не было.

Для исключения ишемической кардиопатии выполнена коронароангиография, выявлен субтотальный стеноз передней нисходящей артерии в проксимальном сегменте. Проведено чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ): ангиопластика со стентированием передней нисходящей артерии с имплантацией стента с лекарственным покрытием Promus PREMIER 4,0 x 24 мм с достижением полной реваскуляризации миокарда.

Таким образом, генез снижения сократительной способности ЛЖ у данного пациента, по-видимому, смешанный: причиной НК является тахиформа фибрилляции предсердий, которая сохранялась около года, а также ишемическая кардиопатия.

На фоне проводимой терапии пациент отмечает существенное улучшение самочувствия: одышка, слабость беспокоили значительно

РИСУНОК 2. Выраженное расширение полости и снижение глобальной сократимости левого желудочка (по данным трансторакальной эхокардиографии, биплан Симпсон)
FIGURE 2. Severe cavity dilation and decreased global left ventricular contractility (based on transthoracic echocardiography, biplane Simpson)

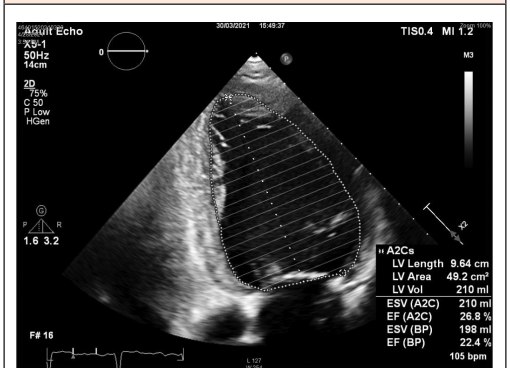
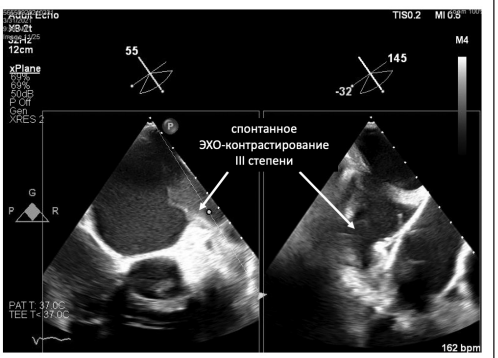


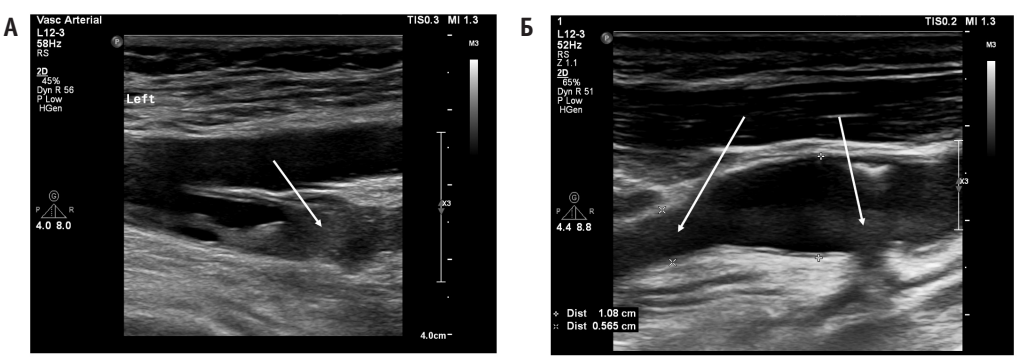
РИСУНОК 3. Высокая степень спонтанного ЭХО-контрастирования в ушке левого предсердия по данным чреспищеводной эхокардиографии
FIGURE 3. High degree of spontaneous echo contrast in the left atrial auricle by transesophageal echocardiography



меньше, значительно увеличилась толерантность к физической нагрузке, тошнота и сухой кашель отсутствовали. Не исключено, что одышка частично являлась эквивалентом стенокардии и была устранена в т.ч. благодаря реваскуляризации миокарда. По данным повторной ЭхоКГ через 5 суток после ЧКВ отмечалась некоторая положительная динамика: ФВ ЛЖ возросла до 25–27%. Уровень NT-proBNP снизился вдвое. Также на фоне проводимой терапии, несмотря на проведение контрастного исследования, активную диуретическую терапию, концентрация креатинина снизилась со 110 до 87 мкмоль/л.

Учитывая аритмогенный генез кардиопатии, рассматривался вопрос о кардиоверсии. Напомним, в декабре 2020 г. был выявлен тромб ушка левого предсердия (ЛП), с этого момента пациент постоянно получал антикоагулянтную терапию, преимущественно дабигатран 300 мг в сутки. По данным чреспищеводной эхокардиографии (ЧП-ЭхоКГ) в данную госпитализацию данных за тромбоз не получено, однако выявлено спонтанное эхо-контрастирование III степени в ушке ЛП (*рис. 3*), низкая скорость кровотока в ушке ЛП (19 см/сек при норме более 40 см/сек), что обусловлено, прежде всего, выраженным снижением глобальной сократимости ЛЖ и сопряжено с высоким риском нормализационной тромбоэмболии. Учитывая достижение нормосистолии, на данном этапе было принято решение воздержаться от проведения кардиоверсии.

РИСУНОК 4. Тромбоз левой глубокой бедренной артерии (А) и тромбированная аневризма левой подколенной артерии (Б) по данным дуплексного сканирования
FIGURE 4. Left deep femoral artery thrombosis (A) and thrombosed left popliteal artery aneurysm (B) according to duplex scanning



На момент госпитализации в НМИЦ кардиологии сохранялась перемежающаяся хромота на уровне 2А-стадии (дистанция безболевой ходьбы составляла порядка 500 м).

По данным дуплексного сканирования артерий нижних конечностей на 3-и сутки госпитализации признаков нарастания тромбоза не выявлено (*рис. 4*), сформирован хороший коллатеральный кровоток, что обусловливает клиническое улучшение. В связи с выполнением ЧКВ пациент в течение недели получал тройную антитромботическую терапию, на фоне чего отметил дополнительное улучшение в течении ПХ с увеличением дистанции безболевой ходьбы до 800–1000 м. Следует отметить, что, помимо резидуального тромбоза, был подтвержден гемодинамически значимый атеросклероз артерий нижних конечностей с максимальной степенью стенозирования 75%. Также была выявлена аневризма брюшного отдела аорты с пристеночным тромбозом. Обращало на себя внимание также наличие аневризм обеих подколенных артерий, аневризматического расширения правой подключичной артерии (градиент диаметра от 8 до 13 мм). Данных за тромбоз вен нижних конечностей получено не было. Геморрагических осложнений за все время проведения антитромботической терапии в различных режимах не было.

Пациент был выписан на 13-е сутки в удовлетворительном состоянии. Принимая во внимание возможность восстановления функции гибернирующего миокарда после реваскуляризации, обратного ремоделирования полостей сердца на фоне нормосистолии и оптимальной медикаментозной терапии, через 3 мес. запланирована повторная оценка функции ЛЖ с решением вопроса о необходимости имплантации кардиовертера-дефибриллятора. В случае снижения степени спонтанного ЭХО-контрастирования, увеличения скорости кровотока в ушке ЛП возможно вернуться к обсуждению вопроса о кардиоверсии и абляции аритмогенных зон левого предсердия.

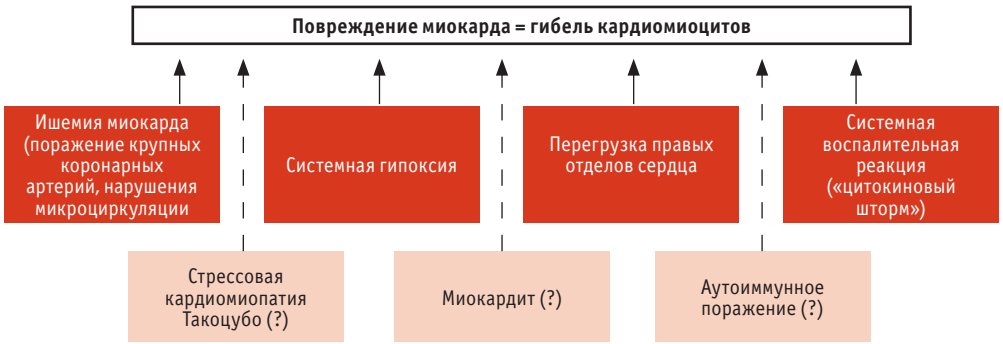
ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что COVID-19 может приводить к повреждению миокарда, возможными механизмами которого являются различные процессы: ишемия миокарда (за счет поражения микроциркуляторного русла, обострения атеротромбоза с развитием «классического» острого коронарного синдрома, системной гипоксии), повреждающее действие системной воспалительной реакции, перегрузка правых отделов сердца (*рис. 5*) [16].

Вероятность развития истинного миокардита с прямым поражающим действием вируса SARS-CoV2 на кардиомиоциты до сих пор дискутируется, отсроченные клинические последствия поражения миокарда на фоне COVID-19 изучены очень мало. Отсутствие зон нарушений локальной сократимости по данным ЭхоКГ и кино-МРТ, отсутствие фиброза и отека миокарда по данным МРТ с отсроченным контрастированием гадолинием у обсуждаемого пациента заставили усомниться в ведущей роли COVID-19 в развитии кардиопатии.

Наиболее вероятная причина поражения миокарда у данного пациента – относительно длительно «нелеченая» тахиформа ФП на фоне субтотального поражения крупной коронарной артерии. Вероятное время манифестации ФП совпало с концом первого месяца карантинных мероприятий, повлекших за собой гиподинамию, частые эпизоды переедания, увеличение массы тела, дестабилизацию АД и увеличение потребления алкоголя пациентом. Поскольку собственно нарушение ритма сердца было практически бессимптомно, пациент откладывал обращение за медицинской помощью в течение 6 мес. из страха быть инфицированным SARS-CoV2; впервые обратился к врачу уже с явлениями выраженной декомпенсации НК по обоим кругам кровообращения, тромбозом ушка ЛП

РИСУНОК 5. Патогенез повреждения миокарда при COVID-19
FIGURE 5. Pathogenesis of myocardial lesion in COVID-19



на фоне сформировавшейся кардиопатии аритмогенного генеза.

К сожалению, данный пример отражает общую ситуацию во время пандемии. Так, данные Национального датского регистра [17] свидетельствуют о снижении выявления новых случаев ФП на 47% за первые 3 нед. локдауна в конце марта 2020 г. в сравнении с аналогичным периодом 2019 г. Пациенты, у которых выявлялась ФП в 2019 г., были моложе, но у них чаще присутствовала тяжелая сопутствующая патология – анамнез онкологического заболевания, сердечной недостаточности, сосудистых заболеваний. Авторы статьи полагают, что более пожилые люди из-за карантинных ограничений оказывались вне поля зрения врачей, а у пациентов с тяжелой сопутствующей патологией невольно оказывалось больше шансов попасть в медицинское учреждение. Была выявлена тенденция к увеличению риска смерти и тромбоэмболических осложнений у пациентов, у которых ФП была выявлена в 2020 г. в сравнении с аналогичными пациентами за 2019 г.

Есть основания полагать, что COVID-19 может повысить риск развития ФП [18]. Поскольку вирус SARS-CoV2 проникает в клетки-мишени преимущественно путем погружения комплекса вирус-рецептора ACE-2 внутрь клетки, число этих рецепторов уменьшается, в т.ч. на эндотелиоцитах и кардиомиоцитах. ACE-2 превращает ангиотензин II в кардиопротекторный паракринный фактор ангиотензин 1–7. Ослабление этой функции может приводить к вазоконстрикции, гипертрофии миокарда, оксидативному стрессу, воспалению в перикардиальной жировой ткани, развитию перикардита, усилению фиброза в миокарде [19]. Все эти процессы лежат в основе формирования субстрата для развития ФП. Утрата рецепторов ACE-2 в головном мозге может нарушать автономную регуляцию с развитием гиперсимпатикотонии и нарушением работы барорефлекса, что также является фактором риска нарушений ритма сердца [19, 20]. Есть основания полагать, что развитию ФП на фоне тяжелого течения COVID-19 могут способствовать гипоксия, электролитные расстройства, дегидратация, системная воспалительная реакция, дисфункция эндотелия и нарушение его проницаемости с отеком межклеточного вещества; предполагается также возможность повреждающего воздействия на ткани предсердий лейкоцитарной инфильтрации [21]. У описываемого нами пациента уже имела место персистирующая ФП. Возможно, перенесенный COVID-19 мог привести к дополнительному структурному и электрическому

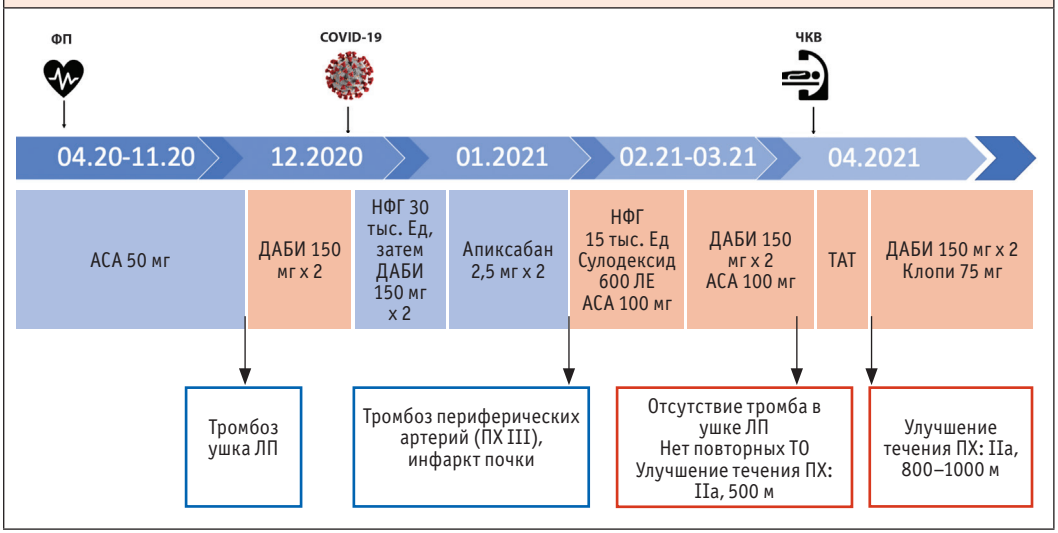
ремоделированию миокарда предсердий, обусловив более злокачественное течение аритмии с увеличением ЧСЖ и снижением эффективности урежающей терапии.

Второй причиной выраженной кардиопатии у рассматриваемого пациента могла быть хроническая ишемия обширного участка миокарда вследствие субтотального стеноза проксимального сегмента передней нисходящей артерии. Теоретически системное воспаление и прямое вирусное поражение эндотелия во время острой фазы COVID-19 могли быть причиной прогрессирования коронарного атеросклероза (в т.ч. за счет дестабилизации бляшки) [22], усугубления степени стенозирования коронарной артерии и дальнейшего снижения сократимости миокарда ЛЖ.

Отдельного обсуждения заслуживают тромботические осложнения, перенесенные пациентом, и проводимая антитромботическая терапия (*рис. 6*). Напомним, что ориентировочно через 6 мес. после манифестации ФП у пациента был выявлен тромбоз ушка ЛП. Все это время пациент получал аспирин в дозе 50 мг. На момент манифестации ФП значение индекса CHA2DS2-VASc у данного пациента составляло 1 балл (за счет наличия артериальной гипертонии), так что в соответствии с действующими клиническими рекомендациями [23] вопрос о назначении антикоагулянта мог быть решен двояко. Однако в условиях пандемии подобному пациенту с сохраняющейся тахиформой ФП, при отсутствии противопоказаний целесообразно назначение антикоагулянтной терапии. Развитие в дальнейшем у нашего пациента кардиопатии аритмогенного генеза со снижением сократимости миокарда ЛЖ и формированием тромба в ушке ЛП подтверждают данную позицию.

При выявлении ФП и тромба в ушке ЛП пациенту был назначен дабигатран в дозе 150 мг 2 раза в сутки, что являлось, на наш

РИСУНОК 6. Тромботические осложнения и проводимая антитромботическая терапия
FIGURE 6. Thrombotic complications and ongoing antithrombotic therapy



Сокращения: АСА – ацетилсалициловая кислота, ДАБИ – дабигатран, НФГ – нефракционированный гемоглобин, Клопи – клопидогрел, ЛП – левое предсердие, ПХ – перемежающаяся хромота, ТАТ– тройная антитромботическая терапия, ТО – тромботическое осложнение, ФП – фибрилляция предсердий, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.

взгляд, оптимальным решением. Выбор антикоагулянта для профилактики ТЭО у пациента с ФП и подтвержденным тромбозом ушка ЛП носит эмпирический характер, поскольку прямых сравнительных исследований для подобных клинических ситуаций не проводилось. Единственное рандомизированное исследование RE-LATED AF, сравнивающее дабигатран в дозе 300 мг и фенпрокумон, было остановлено в связи с недостаточным набором пациентов на этапе включения 64 участников, и его результаты не известны [24]. Поэтому врачам приходится опираться на небольшие наблюдательные исследования, ретроспективные регистры и серии клинических случаев. В проспективное исследование Hao et al. [25] был включен 41 пациент с тромбом УЛП. По усмотрению пациентов им назначался дабигатран 300 мг в сутки (n = 19) или варфарин (n = 22), контрольная ЧП-ЭхоКГ проводилась через 3 мес. Полное растворение тромба было зафиксировано у 89,5% пациентов, получавших дабигатран, и у 77,3% пациентов, получавших варфарин. Доля «наивных» в отношении антикоагулянтов (АКГ) пациентов до включения в это исследование неизвестна. В рамках проспективного исследования X-TRA (n = 61) [26] частота полного растворения тромба ушка ЛП у «наивных» в отношении АКГ пациентов на фоне терапии ривароксабаном 20 мг в течение 6–8 нед. составила 41,5%. В этой же публикации приводились данные регистра CLOT-AF, в котором оценивалось влияние рутинной антикоагулянтной терапии в течение 3–12 нед. на растворение тромба ушка ЛП. Более 80% пациентов получали антагонисты витамина К (АВК), частота полного растворения тромба составила 62,5%. По данным небольшого ретроспективного когортного исследования терапия варфарином или прямыми пероральными антикоагулянтами (ПОАК) у «наивных» в отношении АКГ пациентов ассоциировалась с равной частотой растворения тромба ушка ЛП – 74% и 77% соответственно (медиана длительности терапии 68 дней) [27]. В ретроспективном исследовании Changjian et al. [28] частота растворения тромба ушка ЛП на фоне терапии дабигатраном 300 мг и ривароксабаном 20 мг в течение 3 нед. – 6 мес. была сопоставима и превышала 80%; у двух пациентов с сохранившимся на фоне ривароксабана тромбом терапия дабигатраном привела к их полному растворению. Наконец, опубликована серия клинических случаев, описывающих растворение тромбов ушка ЛП на фоне применения ПОАК как у «наивных» пациентов, так и у ранее принимавших тот или иной антикоагулянт. В частности, описаны случаи успешного растворения тромба на фоне применения дабигатрана 300 мг в сутки у пациентов, принимавших ранее адекватную дозу апиксабана [29], ривароксабана [30] или варфарина [31] без достижения эффекта. Наконец, снижение риска ишемического инсульта в сравнении с варфарином у пациентов с неклапанной ФП было продемонстрировано лишь для дабигатрана в дозе 300 мг в сутки [32]. Представляется, что снижение риска инсульта в достаточной степени отражает эффективность дабигатрана как препарата, способствующего растворению тромба в ушке ЛП и препятствующего развитию клинически значимых осложнений внутрисердечного тромбоза.

Возвращаясь к нашему случаю, напомним, что после выявления ФП пациент перенес COVID-19 тяжелой степени с госпитализацией в ПИТ. В соответствии с действующими рекомендациями [33], на момент пребывания в ПИТ пациент был переведен на парентеральные антикоагулянты с последующим возобновлением дабигатрана 300 мг в сутки после стабилизации состояния. После того как из рутинной практики лечения COVID-19 было исключено использование ритонавира, гидроксихлорохина и азитромицина, специальных предпочтений по выбору ПОАК и оснований для снижения их дозы стало меньше. Тоцилизумаб,

глюкокортикоиды и фавипиравир, применявшиеся у данного пациента, обладают благоприятным спектром фармакокинетического взаимодействия и позволяют использовать любой из ПОАК [33]. Все же следует помнить, что экспозиция к апиксабану и ривароксабану в слабой степени снижается при сопутствующем назначении как дексаметазона, так и тоцилизумаба, тогда как с дабигатраном аналогичным образом взаимодействует лишь дексаметазон [33]. Дабигатран не метаболизируется изоферментами цитохрома P450 (прежде всего, CYP3A4), что избавляет его от ряда межлекарственных взаимодействий. Следует помнить, что все ПОАК являются субстратами для белка-переносчика P-gp, и их следует с осторожностью использовать вместе с сильными ингибиторами и индукторами этого вещества.

У пациентов с COVID-19 описано поражение печени, которое может быть связано как с прямым вирусным воздействием, так и с гиперергической воспалительной реакцией [34]. Многие применяющиеся в лечении COVID-19 препараты обладают гепатотоксическим действием (в случае нашего пациента – тоцилизумаб [35], фавипиравир). Одним из факторов риска нарушения функции печении у пациентов с COVID-19 является полипрагмазия [36], что характерно для пациентов с ФП [37]. По результатам проспективного исследования, включившего 113 717 пациентов, которым впервые был назначен антикоагулянт в связи с ФП, частота госпитализаций в связи с поражением печени была наименьшей у получавших дабигатран (в сравнении с варфарином, ривароксабаном и апиксабаном) [38]. Соответственно, назначение дабигатрана у пациентов с COVID-19 может оказаться более безопасной опцией с точки зрения предотвращения поражения печени.

Наконец, важно помнить о коагулопатии на фоне COVID-19, которая характеризуется как повышением риска тромбозов, так и кровотечений. Преимущества дабигатрана с точки зрения предотвращения ишемических инсультов, а также наличие антидота (идаруцизумаб) могут быть дополнительными аргументами для выбора этого препарата как средства профилактики ТЭО у пациентов с ФП и сопутствующим COVID-19. Подчеркнем, что во время госпитализации в инфекционный стационар в острой фазе COVID-19 на фоне терапии НФГ, затем дабигатраном 300 мг в сутки ни венозных, ни артериальных тромбозов у представляемого нами пациента зарегистрировано не было (проводился активный ультразвуковой скрининг).

Перенесший тяжелый COVID-19 пациент с ФП, факторами риска тромбоэмболических осложнений (АГ, ХСН) и тромбозом ушка ЛП в анамнезе был выписан из ковид-стационара на терапии апиксабаном по 2,5 мг 2 раза в день. Неадекватная антитромботическая терапия на фоне гиперкоагуляции и васкулопатии, связанных с COVID-19, на наш взгляд, стала причиной последовавших за этим тромботических осложнений. Последующее обследование выявило протяженный тромбоз артерий левой нижней конечности, тромбоз правой подколенной артерии, тромбированную аневризму брюшного отдела аорты, множественный пристеночный тромбоз на поверхности атеросклеротических бляшек в брюшной аорте, а также вероятный инфаркт правой почки. Тромбозы артерий нижних конечностей, а также инфаркт почки могли носить как кардиоэмболический характер с первичным источником в ушке ЛП, так и развиться *in situ* на фоне «обострения» в течении имевшегося у пациента мультифокального атеросклероза. Кроме того, не следует забывать про множественные участки пристеночного тромбоза в аорте, которые также могли быть источником тромбоэмболии (напомним про нетипичные флотирующие тромбозы в аорте, описанные у пациентов с COVID-19 [10]). В качестве антитромботической терапии в связи с острой ишемией нижней конечности пациенту был назначен сулодексид

600 ЛЕ, низкая доза НФГ подкожно и аспирин 100 мг. Рациональнее представляется назначение полной дозы парентерального антикоагулянта (НМГ или НФГ) в комбинации с аспирином. Возможно, своевременное назначение такой комбинации позволило бы достичь реканализации тромбированных сосудов.

После выписки из хирургического стационара вновь был назначен дабигатран в дозе 300 мг в комбинации с аспирином 100 мг. Мы считаем оправданной подобную комбинацию препаратов на краткосрочный период (1–3 мес.) после острого эпизода множественного тромбоза периферических артерий без проведения реваскуляризации при условии отсутствия высокого риска кровотечений. На фоне такой терапии не было зафиксировано повторных тромботических осложнений, нарастания тромбоза периферических артерий, отмечалось существенное улучшение в течении ПХ. Кроме того, по данным повторной ЧП-ЭхоКГ тромб в ушке ЛП полностью растворился. В связи с ЧКВ пациент в течение недели получал ТАТ, на фоне чего отметил дальнейшее улучшение в течении ПХ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нами представлен клинический случай кардиопатии с выраженным снижением глобальной сократимости ЛЖ и множественными артериальными тромбозами у пациента, год назад считавшего себя практически здоровым человеком. Наиболее вероятной причиной поражения миокарда послужила тахиформа ФП, также нельзя исключить роли ишемии миокарда. Персистирование ФП без адекватной антикоагулянтной терапии привело к формированию тромба в ушке ЛП. Перенесенный COVID-19 мог способствовать прогрессированию атеросклеротического процесса, злокачественному течению фибрилляции предсердий и выступить дополнительным фактором риска тромбообразования в артериях нижних конечностей и почки. Дополнительной причиной тромботических осложнений послужило назначение сниженной дозы апиксабана после перенесенного COVID-19. Назначение полной дозы дабигатрана в комбинации с аспирином позволило добиться растворения тромба в ушке ЛП и избежать повторных тромботических осложнений. С другой стороны, перенесенный тяжелый COVID-19 послужил причиной недооценки значимости тахисистолии, а также недостаточного диагностического поиска в отношении ИБС у нашего пациента. Данный случай демонстрирует, что феномен COVID-19 не только усугубляет течение имеющихся у пациента сердечно-сосудистых заболеваний, но и отдаляет их своевременную диагностику.

Поступила / Received 27.04.2021
Поступила после рецензирования / Revised 15.05.2021
Принята в печать / Accepted 15.05.2021

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Xiang D., Xiang X., Zhang W., Yi S., Zhang J., Gu X. et al. Management and Outcomes of Patients With STEMI During the COVID-19 Pandemic in China. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(11):1318–1324. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.06.039.
2. De Rosa S., Spaccarotella C., Basso C., Calabrò M.P., Curcio A., Filardi P.P. et al. Reduction of Hospitalizations for Myocardial Infarction in Italy in the COVID-19 Era. *Eur Heart J.* 2020;41(22):2083–2088. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa409.
3. Keizman E., Ram E., Kachel E., Sternik L., Raanani E. The Impact of COVID-19 Pandemic on Cardiac Surgery in Israel. *J Cardiothorac Surg.* 2020;15(1):294. https://doi.org/10.1186/s13019-020-01342-5.

4. Banerjee A., Chen S., Pasea L., Lai A.G., Katsoulis M., Denaxas S. et al. Excess Deaths in People with Cardiovascular Diseases during the COVID-19 Pandemic. *Eur J Prev Cardiol*. 2021:zwaa155. https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwaa155.
5. Greenhalgh T., Knight M., A'Court C., Buxton M., Husain L. Management of Post-Acute COVID-19 in Primary Care. *BMJ*. 2020;370:m3026. https://doi.org/10.1136/bmj.m3026.
6. Cheruiyot I., Kipkorir V., Ngure B., Misiani M., Munguti J., Ogeng' J. Arterial Thrombosis in Coronavirus Disease 2019 Patients: A Rapid Systematic Review. *Ann Vasc Surg*. 2021;70:273–281. https://doi.org/10.1016/j.avsg.2020.08.087.
7. Fournier M., Faille D., Dossier A., Mageau A., Nicaise Roland P., Ajzenberg N. et al. Arterial Thrombotic Events in Adult Inpatients with COVID-19. *Mayo Clin Proc*. 2021;96(2):295–303. https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.11.018.
8. Etkin Y., Conway A.M., Silpe J., Qato K., Carroccio A., Manvar-Singh P. et al. Acute Arterial Thromboembolism in Patients with COVID-19 in the New York City Area. *Ann Vasc Surg*. 2021;70:290–294. https://doi.org/10.1016/j.avsg.2020.08.085.
9. Bellosta R., Luzzani L., Natalini G., Pegorer M.A., Attisani .L, Cossu L.G. et al. Acute Limb Ischemia in Patients with COVID-19 Pneumonia. *J Vasc Surg*. 2020;72(6):1864–1872. https://doi.org/10.1016/j.jvs.2020.04.483.
10. Kashi M., Jacquin A., Dakhil B., Zaimi R., Mahé E., Tella E., Bagan P. Severe Arterial Thrombosis Associated with COVID-19 Infection. *Thromb Res*. 2020;192:75–77. https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.05.025.
11. Fan B.E., Umapathi T., Chua K., Chia Y.W., Wong S.W., Tan G.W. L. et al. Delayed Catastrophic Thrombotic Events in Young and Asymptomatic Post COVID-19 Patients. *J Thromb Thrombolysis*. 2021;51(4):971–977. https://doi.org/10.1007/s11239-020-02332-z.
12. Cancer-Perez S., Alfayate-García J., Vicente-Jiménez S., Ruiz-Muñoz M., Dhimes-Tejada F.P., Gutiérrez-Baz M. et al. Symptomatic Common Carotid Free-Floating Thrombus in a COVID-19 Patient, Case Report and Literature Review. *Ann Vasc Surg*. 2021:S0890-5096(21)00194-1. https://doi.org/10.1016/j.avsg.2021.02.008.
13. Бокерия Л.А., Покровский А.В., Акчурин Р.С., Алекян Б.Г., Апханова Т.В., Аракелян В.С. и др. *Национальные рекомендации по диагностике и лечению заболеваний артерий нижних конечностей*. М.; 2019. 89 с. Режим доступа: http://www.angiolsurgery.org/library/recommendations/2019/recommendations_LLA_2019.pdf.
14. Harrison S.L., Fazio-Eynullayeva E., Lane D.A., Underhill P., Lip G.Y. H. Atrial Fibrillation and the Risk of 30-Day Incident Thromboembolic Events, and Mortality in Adults ⩾ 50 Years with COVID-19. *J Arrhythm*. 2020;37(1):231–237. https://doi.org/10.1002/joa3.12458.
15. Rattanawong P., Shen W., El Masry H., Sorajja D., Srivathsan K., Valverde A., Scott L.R. Guidance on Short-Term Management of Atrial Fibrillation in Coronavirus Disease 2019. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(14):e017529. https://doi.org/10.1161/JAHA.120.017529.
16. Greenberg A., Pemmasani G., Yandrapalli S., Frishman W.H. Cardiovascular and Cerebrovascular Complications with COVID-19. *Cardiol Rev*. 2021;29(3):143–149. https://doi.org/10.1097/CRD.0000000000000385.
17. Holt A., Gislason G.H., Schou M., Zareini B., Biering-Sørensen T., Phelps M. et al. New-Onset Atrial Fibrillation: Incidence, Characteristics, and Related Events Following a National COVID-19 Lockdown of 5.6 Million People. *Eur Heart J*. 2020;41(32):3072–3079. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa494.
18. Gopinathannair R., Merchant F.M., Lakkireddy D.R., Etheridge S.P., Feigofsky S., Han J.K. et al. COVID-19 and Cardiac Arrhythmias: a Global Perspective on Arrhythmia Characteristics and Management Strategies. *J Interv Card Electrophysiol*. 2020;59(2):329–336. https://doi.org/10.1007/s10840-020-00789-9.
19. South A.M., Diz D.I., Chappell M.C. COVID-19, ACE2, and the Cardiovascular Consequences. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2020;318(5):H1084-H1090. https://doi.org/10.1152/ajpheart.00217.2020.
20. Xu P., Sriramula S., Lazartigues E. ACE2/ANG-(1-7)/Mas Pathway in the Brain: the Axis of Good. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2011;300(4):R804-R817. https://doi.org/10.1152/ajpregu.00222.2010.
21. Gawałko M., Kapłon-Cieślicka A., Hohl M., Dobrev D., Linz D. COVID-19 Associated Atrial Fibrillation: Incidence, Putative Mechanisms and Potential Clinical Implications. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2020;30:100631. https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2020.100631.
22. Grzegorowska O., Lorkowski J. Possible Correlations between Atherosclerosis, Acute Coronary Syndromes

and COVID-19. *J Clin Med.* 2020;9(11):3746. https://doi.org/10.3390/jcm9113746.
23. Голицын С.П., Панченко Е.П., Кропачева Е.С., Лайович Л. Ю, Майков Е.Б., Миронов Н.Ю., Шахматова О.О. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. *Евразийский кардиологический журнал.* 2019;(4):4–85. Режим доступа: https://heartj.asia/jour/article/view/341.
24. U.S. National Library of Medicine. *Resolution of Left Atrial-Appendage Thrombus – Effects of Dabigatran in Patients with AF (RE-LATED_AF)*. Available at: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02256683.
25. Hao L., Zhong J.Q., Zhang W., Rong B., Xie F., Wang J.T. et al. Uninterrupted Dabigatran versus Warfarin in the Treatment of Intracardiac Thrombus in Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation. *Int J Cardiol.* 2015;190:63–66. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.04.104.
26. Lip G.Y., Hammerstingl C., Marin F., Cappato R., Meng I.L., Kirsch B. et al. Left Atrial Thrombus Resolution in Atrial Fibrillation or Flutter: Results of a Prospective Study with Rivaroxaban (X-TRA) and a Retrospective Observational Registry Providing Baseline Data (CLOT-AF). *Am Heart J.* 2016;178:126–134. https://doi.org/10.1016/j.ahj.2016.05.007.
27. Hussain A., Katz W.E., Genuardi M.V., Bhonsale A., Jain S.K., Kancharla K. et al. Non-Vitamin K Oral Anticoagulants versus Warfarin for Left Atrial Appendage Thrombus Resolution in Nonvalvular Atrial Fibrillation or Flutter. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2019;42(9):1183–1190. https://doi.org/10.1111/pace.13765.
28. Lin C., Quan J., Bao Y., Hua W., Ke M., Zhang N. et al. Outcome of Non-Vitamin K Oral Anticoagulants in the Treatment of Left Atrial/Left Atrial Appendage Thrombus in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2020;31(3):658–663. https://doi.org/10.1111/jce.14365.
29. Даабуль И.С., Королева С.Ю., Кудрявцева А.А., Соколова А.А., Напалков Д.А., Фомин В.В. Клиническое наблюдение тромбоза ушка левого предсердия, возникшего на фоне терапии прямым пероральным антикоагулянтом. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2018;14(3):350–355. https://doi.org/10.20996/1819-6446-2018-14-3-350-355.
30. Szegedi N., Gellér L., Tahin T., Merkely B., Széplaki G. Successful Direct Thrombin Inhibitor Treatment of a Left Atrial Appendage Thrombus Developed under Rivaroxaban Therapy. *Orv Hetil.* 2016;157(4):154–156. (In Hungarian) https://doi.org/10.1556/650.2016.30350.
31. Morita S., Ajiro Y., Uchida Y., Iwade K. Dabigatran for Left Atrial Thrombus. *Eur Heart J.* 2013;34(35):2745. https://doi.org/10.1093/eurheartj/eht148.
32. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S., Eikelboom J., Oldgren J., Parekh A. et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361(12):1139–1151. https://doi.org/10.1056/NEJMoa0905561.
33. Авдеев С.Н., Адамян Л.В., Алексеева Е.И., Багненко С.Ф., Баранов А.А., Баранова Н.Н. и др. *Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 10 (08.02.2021).* М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2021. 261 с. Режим доступа: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/054/588/original/Временные_МР_COVID-19_%28v.10%29-08.02.2021_%281%29.pdf.
34. Li Y., Xiao S.Y. Hepatic Involvement in COVID-19 Patients: Pathology, Pathogenesis, and Clinical Implications. *J Med Virol.* 2020;92(9):1491–1494. https://doi.org/10.1002/jmv.25973.
35. Muhović D., Bojović J., Bulatović A., Vukčević B., Ratković M., Lazović R., Smolović B. First Case of Drug-Induced Liver Injury Associated with the Use of Tocilizumab in a Patient with COVID-19. *Liver Int.* 2020;40(8):1901–1905. https://doi.org/10.1111/liv.14516.
36. Sun J., Deng X., Chen X., Huang J., Huang S., Li Y. et al. Incidence of Adverse Drug Reactions in COVID-19 Patients in China: An Active Monitoring Study by Hospital Pharmacovigilance System. *Clin Pharmacol Ther.* 2020;108(4):791–797. https://doi.org/10.1002/cpt.1866.
37. Gallagher C., Nyfort-Hansen K., Rowett D., Wong C.X., Middeldorp M.E., Mahajan R. et al. Polypharmacy and Health Outcomes in Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Open Heart.* 2020;7(1):e001257. https://doi.org/10.1136/openhrt-2020-001257.
38. Alonso A., MacLehose R. F., Chen L.Y., Bengtson L.G., Chamberlain A.M., Norby F.L., Lutsey P.L. Prospective Study of Oral Anticoagulants and Risk of Liver Injury in Patients with Atrial Fibrillation. *Heart.* 2017;103(11):834–839. https://doi.org/10.1136/heartjnl-2016-310586.

REFERENCES

1. Xiang D., Xiang X., Zhang W., Yi S., Zhang J., Gu X. et al. Management and Outcomes of Patients With STEMI During the COVID-19 Pandemic in China. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(11):1318–1324. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.06.039.
2. De Rosa S., Spaccarotella C., Basso C., Calabrò M.P., Curcio A., Filardi P.P. et al. Reduction of Hospitalizations for Myocardial Infarction in Italy in the COVID-19 Era. *Eur Heart J*. 2020;41(22):2083–2088. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa409.
3. Keizman E., Ram E., Kachel E., Sternik L., Raanani E. The Impact of COVID-19 Pandemic on Cardiac Surgery in Israel. *J Cardiothorac Surg*. 2020;15(1):294. https://doi.org/10.1186/s13019-020-01342-5.
4. Banerjee A., Chen S., Pasea L., Lai A.G., Katsoulis M., Denaxas S. et al. Excess Deaths in People with Cardiovascular Diseases during the COVID-19 Pandemic. *Eur J Prev Cardiol*. 2021:zwaa155. https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwaa155.
5. Greenhalgh T., Knight M., A'Court C., Buxton M., Husain L. Management of Post-Acute COVID-19 in Primary Care. *BMJ*. 2020;370:m3026. https://doi.org/10.1136/bmj.m3026.
6. Cheruiyot I., Kipkorir V., Ngure B., Misiani M., Munguti J., Ogeng' J. Arterial Thrombosis in Coronavirus Disease 2019 Patients: A Rapid Systematic Review. *Ann Vasc Surg*. 2021;70:273–281. https://doi.org/10.1016/j.avsg.2020.08.087.
7. Fournier M., Faille D., Dossier A., Mageau A., Nicaise Roland P., Ajzenberg N. et al. Arterial Thrombotic Events in Adult Inpatients with COVID-19. *Mayo Clin Proc*. 2021;96(2):295–303. https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.11.018.
8. Etkin Y., Conway A.M., Silpe J., Qato K., Carroccio A., Manvar-Singh P. et al. Acute Arterial Thromboembolism in Patients with COVID-19 in the New York City Area. *Ann Vasc Surg*. 2021;70:290–294. https://doi.org/10.1016/j.avsg.2020.08.085.
9. Bellosta R., Luzzani L., Natalini G., Pegorer M.A., Attisani .L, Cossu L.G. et al. Acute Limb Ischemia in Patients with COVID-19 Pneumonia. *J Vasc Surg*. 2020;72(6):1864–1872. https://doi.org/10.1016/j.jvs.2020.04.483.
10. Kashi M., Jacquin A., Dakhil B., Zaimi R., Mahé E., Tella E., Bagan P. Severe Arterial Thrombosis Associated with COVID-19 Infection. *Thromb Res*. 2020;192:75–77. https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.05.025.
11. Fan B.E., Umapathi T., Chua K., Chia Y.W., Wong S.W., Tan G.W. L. et al. Delayed Catastrophic Thrombotic Events in Young and Asymptomatic Post COVID-19 Patients. *J Thromb Thrombolysis*. 2021;51(4):971–977. https://doi.org/10.1007/s11239-020-02332-z.
12. Cancer-Perez S., Alfayate-García J., Vicente-Jiménez S., Ruiz-Muñoz M., Dhimes-Tejada F.P., Gutiérrez-Baz M. et al. Symptomatic Common Carotid Free-Floating Thrombus in a COVID-19 Patient, Case Report and Literature Review. *Ann Vasc Surg*. 2021:S0890-5096(21)00194-1. https://doi.org/10.1016/j.avsg.2021.02.008.
13. Bokeriya L.A., Pokrovsky A.V., Akchurin R.S., Alekyan B.G., Apkhanova T.V., Arakelyan V.S. et al. *National Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Diseases of the Arteries of the Lower Extremities*. Moscow; 2019. 89 p. (In Russ.) Available at: http://www.angiolsurgery.org/library/recommendations/2019/recommendations_LLA_2019.pdf.
14. Harrison S.L., Fazio-Eynullayeva E., Lane D.A., Underhill P., Lip G.Y. H. Atrial Fibrillation and the Risk of 30-Day Incident Thromboembolic Events, and Mortality in Adults ⩾ 50 Years with COVID-19. *J Arrhythm*. 2020;37(1):231–237. https://doi.org/10.1002/joa3.12458.
15. Rattanawong P., Shen W., El Masry H., Sorajja D., Srivathsan K., Valverde A., Scott L.R. Guidance on Short-Term Management of Atrial Fibrillation in Coronavirus Disease 2019. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(14):e017529. https://doi.org/10.1161/JAHA.120.017529.
16. Greenberg A., Pemmasani G., Yandrapalli S., Frishman W.H. Cardiovascular and Cerebrovascular Complications with COVID-19. *Cardiol Rev*. 2021;29(3):143–149. https://doi.org/10.1097/CRD.0000000000000385.
17. Holt A., Gislason G.H., Schou M., Zareini B., Biering-Sørensen T., Phelps M. et al. New-Onset Atrial Fibrillation: Incidence, Characteristics, and Related Events Following a National COVID-19 Lockdown of 5.6 Million People. *Eur Heart J*. 2020;41(32):3072–3079. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa494.
18. Gopinathannair R., Merchant F.M., Lakkireddy D.R., Etheridge S.P., Feigofsky S., Han J.K. et al. COVID-19 and Cardiac Arrhythmias: a Global Perspective on Arrhythmia Characteristics and Management Strategies. *J Interv Card Electrophysiol*. 2020;59(2):329–336. https://doi.org/10.1007/s10840-020-00789-9.
19. South A.M., Diz D.I., Chappell M.C. COVID-19, ACE2, and the Cardiovascular Consequences. *Am J Physiol Heart*

Circ Physiol. 2020;318(5):H1084-H1090. https://doi.org/10.1152/ajpheart.00217.2020.
20. Xu P., Sriramula S., Lazartigues E. ACE2/ANG-(1-7)/Mas Pathway in the Brain: the Axis of Good. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2011;300(4):R804-R817. https://doi.org/10.1152/ajpregu.00222.2010.
21. Gawałko M., Kapłon-Cieślicka A., Hohl M., Dobrev D., Linz D. COVID-19 Associated Atrial Fibrillation: Incidence, Putative Mechanisms and Potential Clinical Implications. *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2020;30:100631. https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2020.100631.
22. Grzegorowska O., Lorkowski J. Possible Correlations between Atherosclerosis, Acute Coronary Syndromes and COVID-19. *J Clin Med.* 2020;9(11):3746. https://doi.org/10.3390/jcm9113746.
23. Golitsyn S.P., Panchenko E.P., Kropacheva E.S., Layovich L.Yu., Maikov E.B., Mironov N.Yu., Shakhmatova O.O. Eurasian Clinical Recommendations on Diagnosis and Treatment of Atrial Fibrillation. *Yevraziyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Eurasian Heart Journal.* 2019;(4):4–85. (In Russ.) Available at: https://heartj.asia/jour/article/view/341.
24. U.S. National Library of Medicine. *Resolution of Left Atrial-Appendage Thrombus – Effects of Dabigatran in Patients with AF (RE-LATED_AF)*. Available at: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02256683.
25. Hao L., Zhong J.Q., Zhang W., Rong B., Xie F., Wang J.T. et al. Uninterrupted Dabigatran versus Warfarin in the Treatment of Intracardiac Thrombus in Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation. *Int J Cardiol.* 2015;190:63–66. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.04.104.
26. Lip G.Y., Hammerstingl C., Marin F., Cappato R., Meng I.L., Kirsch B. et al. Left Atrial Thrombus Resolution in Atrial Fibrillation or Flutter: Results of a Prospective Study with Rivaroxaban (X-TRA) and a Retrospective Observational Registry Providing Baseline Data (CLOT-AF). *Am Heart J.* 2016;178:126–134. https://doi.org/10.1016/j.ahj.2016.05.007.
27. Hussain A., Katz W.E., Genuardi M.V., Bhonsale A., Jain S.K., Kancharla K. et al. Non-Vitamin K Oral Anticoagulants versus Warfarin for Left Atrial Appendage Thrombus Resolution in Nonvalvular Atrial Fibrillation or Flutter. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2019;42(9):1183–1190. https://doi.org/10.1111/pace.13765.
28. Lin C., Quan J., Bao Y., Hua W., Ke M., Zhang N. et al. Outcome of Non-Vitamin K Oral Anticoagulants in the Treatment of Left Atrial/Left Atrial Appendage Thrombus in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2020;31(3):658–663. https://doi.org/10.1111/jce.14365.
29. Daaboul I.S., Koroleva S.Yu., Kudrjavtseva A.A., Sokolova A.A., Napalkov D.A., Fomin V.V. Thrombosis of Left Atrial Appendage during Therapy with Direct Oral Anticoagulant. Clinical Case. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2018;14(3):350–355. (In Russ.) https://doi.org/10.20996/1819-6446-2018-14-3-350-355.
30. Szegedi N., Gellér L., Tahin T., Merkely B., Széplaki G. Successful Direct Thrombin Inhibitor Treatment of a Left Atrial Appendage Thrombus Developed under Rivaroxaban Therapy. *Orv Hetil.* 2016;157(4):154–156. (In Hungarian) https://doi.org/10.1556/650.2016.30350.
31. Morita S., Ajiro Y., Uchida Y., Iwade K. Dabigatran for Left Atrial Thrombus. *Eur Heart J.* 2013;34(35):2745. https://doi.org/10.1093/eurheartj/eht148.
32. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S., Eikelboom J., Oldgren J., Parekh A. et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361(12):1139–1151. https://doi.org/10.1056/NEJMoa0905561.
33. Avdeev S.N., Adamyan L.V., Alekseeva E.I., Bagnenko S.F., Baranov A.A., Baranova N.N. et al. *Temporary Guidelines. Prevention, Diagnosis and Treatment of New Coronavirus Infection (COVID-19). Version 10 (02/08/2021)*. Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation; 2021. 261 p. (In Russ.) Available at: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/054/588/original/Временные_MP_COVID-19_%28v.10%29-08.02.2021_%281%29.pdf.
34. Li Y., Xiao S.Y. Hepatic Involvement in COVID-19 Patients: Pathology, Pathogenesis, and Clinical Implications. *J Med Virol.* 2020;92(9):1491–1494. https://doi.org/10.1002/jmv.25973.
35. Muhović D., Bojović J., Bulatović A., Vukčević B., Ratković M., Lazović R., Smolović B. First Case of Drug-Induced Liver Injury Associated with the Use of Tocilizumab in a Patient with COVID-19. *Liver Int.* 2020;40(8):1901–1905. https://doi.org/10.1111/liv.14516.
36. Sun J., Deng X., Chen X., Huang J., Huang S., Li Y. et al. Incidence of Adverse Drug Reactions in COVID-19 Patients in China: An Active Monitoring Study by Hospital Pharmacovigilance System. *Clin Pharmacol Ther.* 2020;108(4):791–797. https://doi.org/10.1002/cpt.1866.

37. Gallagher C., Nyfort-Hansen K., Rowett D., Wong C.X., Middeldorp M.E., Mahajan R. et al. Polypharmacy and Health Outcomes in Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Open Heart*. 2020;7(1):e001257. https://doi.org/10.1136/openhrt-2020-001257.

38. Alonso A., MacLehose R. F., Chen L.Y., Bengtson L.G., Chamberlain A.M., Norby F.L., Lutsey P.L. Prospective Study of Oral Anticoagulants and Risk of Liver Injury in Patients with Atrial Fibrillation. *Heart*. 2017;103(11):834–839. https://doi.org/10.1136/heartjnl-2016-310586.

Информация об авторах:

Шахматова Ольга Олеговна, к.м.н., научный сотрудник отдела клинических проблем атеротромбоза, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии; 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15А; ORCID: 0000-0002-4616-1892; olga.shahmatova@gmail.com

Панченко Елизавета Павловна, д.м.н., профессор, руководитель отдела клинических проблем атеротромбоза, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии; 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15А; ORCID: 0000-0002-1174-2574; lizapanchenko@mail.ru

Балахонова Татьяна Валентиновна, д.м.н., профессор отдела ультразвуковых методов исследования, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии; 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15А; ORCID: 0000-0002-7273-6979; tvbdoc@gmail.com

Макеев Максим Игоревич, врач отделения ультразвуковой диагностики, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии; 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15А; ORCID: 0000-0002-4779-5088; makeevmax@yandex.ru

Миронов Всеволод Михайлович, к.м.н., врач отделения эндоваскулярных методов диагностики и лечения, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии; 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15А; ORCID: 0000-0002-2323-4059; mironovangio@yandex.ru

Бланкова Зоя Николаевна, к.м.н., врач кардиолог, научный сотрудник, консультативно-диагностический отдел, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии; 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15А; ORCID: 0000-0002-9858-6956; zoyablankova@mail.ru

Буторова Екатерина Александровна, к.м.н., врач отделения томографии, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии; 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15А; ORCID: 0000-0001-9706-7049; e.a.butorova@mail.ru

Information about the authors:

Olga O. Shakhmatova, Cand. Sci. (Med.), Researcher of the Department of Clinical Problems of Atherothrombosis, National Medical Research Center of Cardiology; 15a, 3rd Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia; ORCID: 0000-0002-4616-1892; olga.shahmatova@gmail.com

Elizaveta P. Panchenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Clinical Problems of Atherothrombosis, National Medical Research Center of Cardiology; 15a, 3rd Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia; ORCID: 0000-0002-1174-2574; lizapanchenko@mail.ru

Tatyana V. Balakhonova, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Ultrasonic Research Methods, National Medical Research Center of Cardiology; 15a, 3rd Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia; ORCID: 0000-0002-7273-6979; tvbdoc@gmail.com

Maksim I. Makeev, Physician of the Department of Ultrasound Diagnostics, National Medical Research Center of Cardiology; 15a, 3rd Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia; ORCID: 0000-0002-4779-5088; makeevmax@yandex.ru

Vsevolod M. Mironov, Cand. Sci. (Med.), Physician of the Department of Endovascular Methods of Diagnosis and Treatment, National Medical Research Center of Cardiology; 15a, 3rd Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia; ORCID: 0000-0002-2323-4059; mironovangio@yandex.ru

Zoya N. Blankova, Cand. Sci. (Med.), Cardiologist, Researcher, Consultative and Diagnostic Department, National Medical Research Center of Cardiology; 15a, 3rd Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia; ORCID: 0000-0002-9858-6956; zoyablankova@mail.ru

Ekaterina A. Butorova, Cand. Sci. (Med.), Physician of the Department of Tomography, National Medical Research Center of Cardiology; 15a, 3rd Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia; ORCID: 0000-0001-9706-7049; e.a.butorova@mail.ru

https://doi.org/10.21518/2307-1109-2021-11-1-26-40

BY-NC-ND

Оригинальная статья / Original article

Оценка риска и профилактика венозных тромбозов среди госпитализированных пациентов: результаты регионального мультицентрового исследования

А.Б. Сугралиев[1,2] ✉, Asugraliyev@gmail.com, **Ш.С. Актаева**[2], **Ш.Б. Жангелова**[1], **С.А. Шиллер**[2], **Ж.М. Кусымжанова**[2], **С.К. Туганбекова**[3], **Ж.С. Шерияздан**[4], **Б.Л. Данаярова**[5], **В.Э. Цай**[6]

[1] Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова; 050000, Республика Казахстан, Алматы, ул. Толе би, д. 94

[2] Центральная клиническая больница; 050000, Республика Казахстан, Алматы, ул. Панфилова, д. 139

[3] Национальный научный медицинский центр; 010000, Республика Казахстан, Нур-Султан, проспект Абылай хана, д. 42

[4] Городская клиническая больница №7; 050006, Республика Казахстан, Алматы, мкр. Калкаман, д. 20

[5] Областная клиническая больница; 100000, Республика Казахстан, Караганда, ул. Ерубаева, д. 15

[6] Областная клиническая больница; 160011, Республика Казахстан, Шымкент, ул. Майлы Кожа, д. 4

Резюме

Введение. Венозная тромбоэмболия – недооцененная проблема современной медицины, которая проявляется двумя клиническими формами в виде тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочных артерий. Основной целью данного многоцентрового перекрестного исследования явилась идентификация пациентов с риском ВТЭ и определение доли пациентов, получающих надлежащую профилактику согласно рекомендациям Американской коллегии грудных специалистов.

Материалы и методы. Специально обученные специалисты заполняли стандартную индивидуальную регистрационную карту в течение одного определенного дня в выбранных больницах. Уровень риска ВТЭ оценивали согласно рекомендациям ACCP-2004 по шкале Caprini для выбора соответствующей профилактики.

Результаты. В исследование включено 432 пациента из 4 регионов Казахстана, из которых 169 (39,1%) – пациенты терапевтического профиля и 263 (60,9%) – хирургического профиля. Результаты исследования свидетельствуют о высокой встречаемости (90%) факторов риска ВТЭ среди госпитализированных пациентов независимо от профиля патологии с долей пациентов низкого (10%), умеренного (19,2%), высокого (33,6%) и очень высокого риска (19,2%) ВТЭ. Основными ФР развития ВТЭ были хроническая сердечная недостаточность, ожирение, длительное пребывание пациентов на постельном режиме и наличие острого неинфекционного воспаления. Из общего количества госпитализированных пациентов с ФР, кому была показана профилактика, 58,1% пациентов получали фармакологическую профилактику. Из этого количества 24,6% пациентов получили профилактику ВТЭ согласно рекомендациям ACCP в правильной дозировке и длительности. В группе пациентов с рисками тромбозов, но с противопоказанием к проведению профилактики в 23,5% случаях была проведена профилактика.

Выводы. Результаты исследования указывают на наличие несогласованности между существующими рекомендациями по профилактике ВТЭ и результатами реальной клинической практики, т. е. отсутствие профилактики у пациентов высокого риска и проведение профилактики в группах пациентов, кому профилактика не требовалась ($p < 0,001$).

Ключевые слова: профилактика тромбозов, рекомендации, венозная тромбоэмболия, шкала Caprini, уровень профилактики среди госпитализированных пациентов

Для цитирования: Сугралиев А.Б., Актаева Ш.С., Жангелова Ш.Б., Шиллер С.А., Кусымжанова Ж.М., Туганбекова С.К., Шерияздан Ж.С., Данаярова Б.Л., Цай В.Э. Оценка риска и профилактика венозных тромбозов среди госпитализированных пациентов: результаты регионального мультицентрового исследования. *Атеротромбоз*. 2021;11(1):26–40. https://doi.org/10.21518/2307-1109-2021-11-1-26-40.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Risk assessment and prevention of venous thromboembolism among hospitalized patients: Results of the regional multicenter study

Akhmetzhan B. Sugraliyev[1,2] ✉, Asugraliyev@gmail.com, **Shynar S. Aktayeva**[2], **Sholpan B. Zhangelova**[1], **Sergey A. Shiller**[2], **Zhanara M. Kussymzhanova**[2], **Saltanat K. Tuganbekova**[3], **Zhadyra S. Sheriyazdan**[4], **Bayan L. Danyarova**[5], **Viacheslav E. Tsai**[6]

[1] Asfendiyarov Kazakh National Medical University; 94, Tole bi St., Almaty, 050000, Kazakhstan

© Сугралиев А.Б., Актаева Ш.С., Жангелова Ш.Б., Шиллер С.А., Кусымжанова Ж.М., Туганбекова С.К. и др., 2021

[2] Almaty Central Clinical Hospital; 139, Panfilov St., Almaty, 050000, Kazakhstan
[3] National Scientific Medical Center; 42, Abylai Khan Ave., Nur-Sultan, 010000, Kazakhstan
[4] Almaty City Hospital №7; 20, Kalkaman microdistrict, Almaty, 050006, Kazakhstan
[5] Karaganda Regional Clinical Hospital; 15, Erubaev St., Karaganda, 100000, Kazakhstan
[6] Chimkent Regional Clinical Hospital; 4, Maily-Koja St., Shimkent, 160011, Kazakhstan

Abstract

Introduction. Venous thromboembolism (VTE) is a major public health issue that is frequently underestimated. The primary objective of this multicenter study was to identify patients at risk for VTE, and to define the rate of patients receiving appropriate prophylaxis in the regions of Kazakhstan.
Materials and methods. Standardized case report forms were filled by trained medical doctors on one predefined day in selected hospitals. Data were analyzed by independent biostatistician. Risk of VTE was categorized according to Caprini score which was recommended by 2004 American College of Chest Physicians (ACCP) guidelines.
Results. 432 patients from 4 regions of Kazakhstan; 169 (39.10%) medical patients and 263 (60.9%) surgical patients were eligible for the study. Patients were atlow (10%), moderate (19.2%), high (33.6%) and very high risk (37.3%) for VTE. The main risk factors (RF) of VTE among hospitalized patients were heart failure (HF), obesity, prolonged bed rest, and the presence of acute non-infective inflammation. From total number of hospitalized patients with RF with indications to VTE prophylaxis, 58.1% of patients received pharmacological prophylaxis and only 24.6% of them received VTE prophylaxis according ACCP. On the other hand, 23.5% patients with the risk of VTE but who were not eligible for it received pharmacological prophylaxis.
Conclusion. These results indicate the existence of inconsistency between eligibility for VTE prophylaxis on one hand and its application in practice ($p < 0.001$). Risk factors for VTE and eligibility for VTE prophylaxis are common, but VTE prophylaxis and guidelines application arelow.

Keywords: prophylaxis of venous thromboembolism, guidelines, venous thromboembolism, caprini score, level of prophylaxis among hospitalized patients

For citation: Sugraliyev A.B., Aktayeva Sh.S., Zhangelova Sh.B., Shiller S.A., Kussymzhanova Zh.M., Tuganbekova S.K., Sheriyazdan Zh.S., Danyarova B.L., Tsai V.E. Risk assessment and prevention of venous thromboembolism among hospitalized patients: Results of the regional multicenter study. *Aterotromboz = Atherothrombosis*. 2021;11(1):26–40. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2307-1109-2021-11-1-26-40.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Тромбоз глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболия легочных артерий (ТЭЛА) являются двумя клиническими проявлениями одной болезни под названием «венозная тромбоэмболия (ВТЭ)», имеют общие предрасполагающие факторы риска, но разные клинические проявления [1–3]. Острая ТЭЛА – самая тяжелая клиническая форма ВТЭ, которая занимает третье место среди причин сердечно-сосудистой смертности, уступая инфаркту миокарда и инсульту [1–4]. Результаты популяционных исследований свидетельствуют о высокой частоте распространенности диагностированных случаев венозной тромбоэмболии (ВТЭ) у госпитализированных пациентов, которые поступают в больницы с обострениями тяжелых хронических терапевтических заболеваний или с медицинскими показаниями для проведения оперативных вмешательств [1, 5, 6]. К известным факторам риска (ФР) у госпитализированных пациентов относятся пожилой возраст, травма, перенесенная ВТЭ в анамнезе, диагностированная тромбофилия, злокачественные новообразования, курение, ожирение и другие факторы [1–4]. В условиях госпитализации к существующим ФР, связанным с состоянием пациента, прибавляются известные факторы окружающей среды, связанные с пребыванием больного в больнице, т.е. длительный постельный режим пациента, проведение различных медицинских вмешательств, которые дополнительно увеличивают риск развития ВТЭ [1–3, 6]. Известно, что в большинстве случаев ВТЭ протекает бессимптомно. При этом невозможно предсказать подробно динамику развития клинических проявлений ВТЭ, между тем одной из частых характерных особенностей данного заболевания является развитие внезапной смерти в результате

недиагностированной ТЭЛА [7–10]. До 80% ВТЭ развивается в течение первых 45 дней после выписки из больницы [11]. Проведение профилактики венозных тромбозов в условиях стационара является очень эффективным методом в снижении частоты ВТЭ [6], в то время как отсутствие профилактики приводит к значительному увеличению частоты ВТЭ как во время стационарного лечения, так и после выписки [12]. Таким образом, отсутствие клинических симптомов ТГВ, высокая смертность от ТЭЛА и хорошая эффективность профилактических мер послужили основанием для разработки моделей оценки риска (МОР) венозных тромбозов для идентификации пациентов, нуждающихся в профилактике ВТЭ, для обеспечения надлежащей профилактики ВТЭ [6, 8, 9, 13–16]. В то же время результаты нескольких исследований свидетельствуют о наличии большого разрыва между реализацией существующих международных рекомендаций по профилактике ВТЭ в условиях реальной клинической практики [17]. В настоящее время имеются результаты нескольких международных эпидемиологических исследований по оценке распространенности риска венозных тромбозов у госпитализированных пациентов с целью идентификации больных с риском тромбоза для проведения надлежащей профилактики согласно международным рекомендациям во время оказания стационарной помощи [18, 19]. В международном исследовании ENDORSE проводилась оценка уровня выявления ФР и адекватности проводимой профилактики ВТЭ у 68 183 пациентов, которые были госпитализированы с терапевтическими заболеваниями в возрасте ⩾ 40 лет и хирургическими заболеваниями ⩾ 18 лет в 358 больниц 32 стран мира [18]. Общие результаты исследования независимо от профиля пациентов показали огромный размах доли пациентов – от 2 до 84%, получивших рекомендованную профилактику ВТЭ в зависимости от экономического уровня страны и развития системы здравоохранения. При этом среди больных хирургического профиля доля пациентов, получивших надлежащую профилактику, колебалась от 0,2 до 92%, в то время как у пациентов терапевтического профиля данный показатель менялся от 3 до 70% [18]. Полученные результаты с вышеуказанными огромными колебаниями свидетельствуют о том, что в условиях реальной практики лечащие врачи в больницах не всегда соблюдают существующие международные рекомендации по профилактике ВТЭ. В Казахстане большинство клиник сами разрабатывают протоколы по профилактике ВТЭ на локальном уровне или пытаются разработать программы для обеспечения надлежащей профилактики венозных тромбозов. До настоящего времени отсутствуют данные по частоте встречаемости ФР ВТЭ и уровню надлежащей профилактики среди госпитализированных пациентов в Казахстане. В исследовании ENDORSE больницы Казахстана не участвовали, но показатели близкой нам страны России продемонстрировали недостаточный уровень профилактики ВТЭ в больницах, которые были включены в данное исследование [18].

В связи с этим нами проведено данное исследование по оценке риска развития ВТЭ среди госпитализированных пациентов, а также по определению уровня надлежащей профилактики ВТЭ согласно рекомендациям ACCP в больницах Казахстана, которые захотели участвовать в данном проекте.

Первичной целью данного исследования было выявление ФР ВТЭ у пациентов, поступивших на стационарное лечение в выбранные больницы.

Вторичной целью было определение пациентов, получающих надлежащую профилактику в соответствии с рекомендациями ACCP [4] в 5 больницах Казахстана, которые изъявили желание участвовать в данном исследовании.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Это многоцентровое перекрестное исследование по оценке распространенности факторов риска ВТЭ и проведения среди госпитализированных пациентов надлежащей профилактики ВТЭ согласно рекомендациям ACCP. В исследование было включено 5 многопрофильных больных из 4 регионов Казахстана. Пациенты по профилю лечения были разделены на 2 группы. Если пациент находился в отделениях терапии, ревматологии, пульмонологии, неврологии, кардиологии и в палатах интенсивной терапии, то эти пациенты относились к группе больных терапевтического профиля. К хирургическим относились больные, которые получали оперативное лечение в отделениях гинекологии, травматологии, ортопедической хирургии, нейрохирургии и в отделении интенсивной терапии для хирургических пациентов.

В данное исследование были включены пациенты, госпитализированные с терапевтическими заболеваниями, ⩾ 40 лет и больные, поступившие в хирургические отделения, ⩾ 18 лет, кому проводили плановое оперативное лечение, требующее анестезии, продолжительностью более 45 мин [20]. Пациенты, госпитализированные для лечения тромбоза глубоких вен (ТГВ) или ТЭЛА, исключались из данного исследования.

Стандартизированная индивидуальная регистрационная карта (ИРК) пациента заполнялась в течение одного заранее согласованного дня в каждой больнице обученными специалистами без предварительного предупреждения лечащих врачей. Обученные специалисты заносили необходимую информацию демографического характера, причину госпитализации, тип операции для хирургических пациентов, факторы риска ВТЭ как у терапевтических, так и у хирургических пациентов, профиль проводимой профилактики ВТЭ, в случае лекарственной профилактики уточнялись дозировки и длительность проводимой профилактики, а также оценивалось наличие протокола профилактики ВТЭ в соответствующем отделении.

Статистический анализ

Статистический анализ проводился независимыми биостатистами с использованием программного обеспечения «Статистический пакет для социальных наук (SPSS), версия 13.0». Во всех анализах значение $p < 0,05$ считалось достоверным.

Пациенты были классифицированы по категориям риска согласно рекомендациям ACCP по шкале оценки риска Caprini [21].

РЕЗУЛЬТАТЫ

В данное исследование было включено 432 пациента из 5 многопрофильных больниц Казахстана, из них 2 центра из г. Алматы, 1 центр из г. Нур-Султана, 1 центр из г. Караганды, 1 центр из г. Шымкента.

Общая характеристика пациентов по полу и возрасту представлена в *табл. 1*.

Как видно из *табл. 1*, из общего количества 432 включенных в исследование больных 169 (39,10%) больных были пациентами терапевтического профиля и 263 (60,9%) – пациентами

ТАБЛИЦА 1. Общая характеристика пациентов по полу и возрасту
TABLE 1. Overall characteristics of patients by sex and age

Описание	Терапевтические (n = 169)	Хирургические (n = 263)
Пол, женский	73 (43,2%)	144 (54,8%)
Возраст ⩽40 лет 41–59 лет 60–74 года 75 лет +	 5 (3%) 87 (51,5%) 58 (34,3%) 19 (11,2%)	 134 (51%) 93 (35,4%) 28 (10,6%) 8 (3,0%)
Индекс массы тела <18 кг/м^2 18–25 кг/м^2 25–30 кг/м^2 30–40 кг/м^2 >40 кг/м^2	 1 (0,6%) 25 (14,8%) 27 (16,0%) 20 (11,8%) 4 (2,4%)	 2 (0,8%) 70 (26,6%) 43 (16,3%) 19 (7,2%) 2 (0,8%)

хирургического профиля. Среди пациентов терапевтического профиля доля женщин составила 43,2%, в то время как в группе хирургических пациентов – 54,8%. Средний индекс массы тела был статистически схожим между терапевтическими и хирургическими пациентами (26 против 25 кг/м^2), в то время как средний возраст в группе пациентов терапевтического профиля составил 56 лет, а в группе больных хирургического профиля – 48 лет (p < 0,001).

Основной причиной госпитализации терапевтических пациентов были ХСН III–IV по NYHA (17,8%), ишемический инсульт (14,8%), эндокринные заболевания (10,1%), неврологические заболевания (кроме инсульта) (8,3%) и геморрагический инсульт (7,7%), ревматические и другие аутоиммунные заболевания (11.2%), обострение ХОБЛ (8,3%), заболевания желудочно-кишечного тракта и печени (6,5%), заболевания почек (3,6%), пневмония (7,1%),

ТАБЛИЦА 2. Факторы риска венозной тромбоэмболии в зависимости от профиля пациентов
TABLE 2. Risk factors for venous thromboembolism according to patient profile

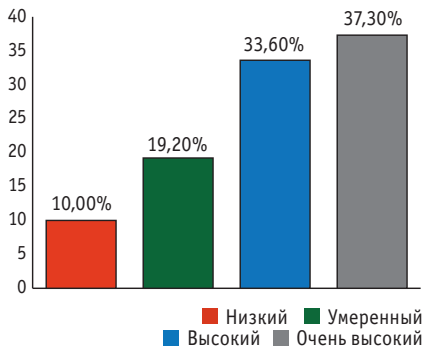
Фактор риска	Терапевтические (n = 169)	Хирургические (n = 263)	Все (n = 432)
Наличие ФР	168 (99,4%)	221 (84%)	389 (90%)
Хроническая сердечная недостаточность	54,4%	15,2%	30,6%
Ожирение	26%	11,4%	17,1%
Длительный постельный режим	10,1%	20,9%	16,7%
Наличие острого воспаления	17,2%	14,1%	15,3%
Варикозные вены и венозная недостаточность	15,4%	7,2%	10,4%
Недавний инсульт	18,3%	0,4%	7,4%
ХОБЛ	12,4%	3,8%	7,2%
Острая инфекция	10,1%	3,8%	6,3%
Острая дыхательная недостаточность	13%	1,5%	6%
Наличие центрального венозного катетера	4,7%	6,5%	5,8%
Прием контрацептивов/ГЗТ**	0	5,3%	3,2%
Лечение рака (гормоны, химиотерапия)	1,8%	0	0,7%
Диагностированный/леченый активный рак в течение 6 мес.	0	0,8%	0,5%
Предшествующая венозная тромбоэмболия	1,2%	0	0,5%
Беременность/послеродовый период	0	0,8%	0,5%
Установленная тромбофилия	0,6%	0	0,2%
Тромбоз поверхностных вен в анамнезе	0	0	0
Возраст * ⩽40 лет 41–59 лет 60–74 года 75 лет +	 5 (3%) 87 (51,5%) 58 (34,3%) 19 (11,2%)	 134 (51%) 93 (35,4%) 28 (10,6%) 8 (3,0%)	 32,2% 41,6% 19,9% 6,25%

* Хроническое обструктивное заболевание легких; ** Заместительная гормональная терапия.

иные сердечно-сосудистые заболевания (22,5%) и другие заболевания (5,3%).

Пациенты хирургического профиля находились на стационарном лечении для проведения хирургических вмешательств по поводу травмы опорно-двигательного аппарата (10,6%), гинекологической патологии (19%), заболеваний печени или желчных путей (9,5%), болезней толстого/тонкого кишечника (8,8%), урологической патологии (6,5%), торакальных операций (5,3%), операций на сосудах (4,2%) и на желудке (3,8%), эндопротезирования тазобедренного сустава (1,9%). Один пациент перенес оперативное лечение по поводу рака. В 76,4% проводилось оперативное лечение открытым способом, в остальных случаях – неинвазивное оперативное вмешательство.

РИСУНОК 1. Категории пациентов в зависимости от наличия факторов риска согласно классификации Американской коллегии грудных специалистов
FIGURE 1. Patient categories according to the presence of risk factors according to the American College of Chest Physicians classification



Распределение ФР в зависимости от профиля пациентов представлено в *табл. 2.*

Анализ наличия факторов риска ВТЭ среди госпитализированных пациентов показал, что 90% имели вышеуказанные ФР развития венозных тромбозов. При этом среди 169 больных терапевтических пациентов ФР для развития ВТЭ имели место у 168 пациентов, т.е. у 99,4% больных. Среди общего количества хирургических пациентов, т.е. среди 263 больных, ФР для развития ВТЭ имелись у 221 (84%). Полученные данные свидетельствуют о важности оценки наличия ФР развития ВТЭ среди госпитализированных пациентов. Наиболее частыми ФР ВТЭ у госпитализированных пациентов были хроническая сердечная недостаточность (ХСН) (30,6%), ожирение (17,1%), пребывание пациентов на длительном постельном режиме (16,7%), острая инфекция (6,3%).

После оценки общего риска все пациенты с ФР развития ВТЭ были классифицированы согласно классификации ACCP на группы больных низкого риска (10%), умеренного риска (19,2%), высокого (33,6%) и очень высокого риска (37,3%) (*рис. 1*). Как видно, среди госпитализированных преобладали пациенты высокого и очень высокого риска развития ВТЭ.

ТАБЛИЦА 3. Разделение общей популяции больных с риском венозной тромбоэмболии по профилю пациентов
TABLE 3. Division of the general population of patients at risk for venous thromboembolism by patient profile

Категория риска → Всего пациентов	Низкий (n = 43)	Умеренный (n = 83)	Высокий (n = 145)	Очень высокий (n = 161)
Терапевтические пациенты	1 (0,6%)	10 (5,9%)	52 (30,8%)	106 (62,7%)
Хирургические пациенты	42 (16%)	73 (27,8%)	93 (35,4%)	55 (20,9%)

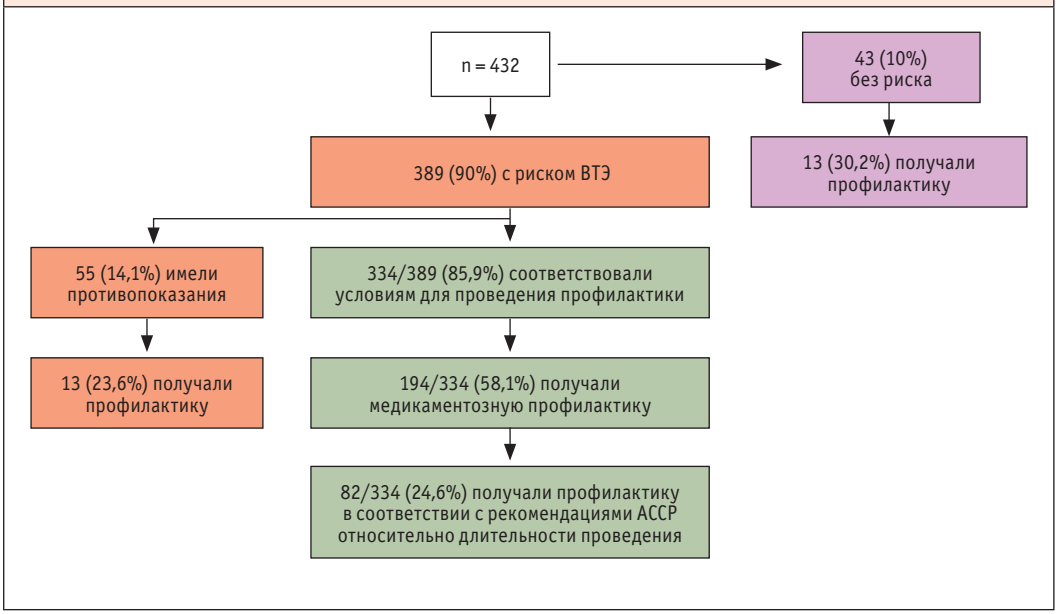
Разделение общей популяции больных с риском ВТЭ по профилю пациентов представлено в *табл. 3* и на *рис. 2*.

Сравнительная оценка наличия ФР в зависимости от профиля пациентов показала, что пациенты терапевтического профиля были достоверно старше хирургических пациентов и имели множественные ФР развития ВТЭ, такие как ХСН, недавно перенесенный инсульт, острые неинфекционные воспалительные заболевания. Поэтому, возможно, доля пациентов с очень высоким риском была достоверно выше в группе пациентов терапевтического профиля в сравнении с хирургическими больными (2,7 и 20,0% соответственно) ($p < 0,001$).

Сводная схема по оценке рисков ВТЭ и применению профилактики согласно рекомендациям ACCP представлена на *рис. 2*.

Как видно, из общего количества 432 включенных в исследование пациентов 389 (90%) относились к группе с риском развития ВТЭ согласно рекомендациям ACCP и лишь 43 пациента (10%) не имели ФР для развития ВТЭ. Из этих 43 (10%) пациентов с отсутствием ФР 13 (30,2%) получали фармакологическую профилактику. Кроме того, 55 (14,1%) пациентов имели противопоказания для проведения фармакологической профилактики, однако 13 (23,6%) из них также получали фармакологическую профилактику. Из общего количества 389 (90%) пациентов с ФР развития ВТЭ 334 (85,9%) больных соответствовали условиям для проведения профилактики в связи с риском ВТЭ при отсутствии противопоказаний согласно рекомендациям ACCP. При этом из общего количества 334 (85,9%) больных, кому требовалась профилактика, лишь 194 (58,1%) пациентам проводилась профилактика

РИСУНОК 2. Сводная схема по оценке рисков венозной тромбоэмболии и применению профилактики согласно рекомендациям
FIGURE 2. Summary chart for venous thromboembolism risk assessment and use of prophylaxis according to recommendations



ВТЭ — венозная тромбоэмболия; ACCP — Американская коллегия грудных специалистов.

ТАБЛИЦА 4. Профилактика венозной тромбоэмболии в группах риска в зависимости от профиля пациентов
TABLE 4. Venous thromboembolism prophylaxis in risk groups according to patient profile

Категория риска	Низкий риск (n = 43)	Умеренный риск (n = 83)	Высокий риск (n = 145)	Очень высокий (n = 161)	Всего (n = 432)
Терапевтические	1	10	52	106	169
Любой препарат*	0	20%	59,6%	51,9%	52,1%
Применение руководств*,**	100%	20%	19,2%	18,8%	18,9%
Хирургические	42	73	93	55	263
Любой препарат*	23,8%	32,9%	62,4%	67,3%	49%
Применение руководств*,**	54,8%	20,5%	39,8%	41,8%	37,3%

** p < 0,05; ** В отношении длительности, дозировки и противопоказаний.*

с помощью лекарственных препаратов, и только 82 (24,6%) пациента получали фармакологическую профилактику согласно рекомендациям ACCP в правильной дозировке и длительности с учетом противопоказаний.

Подробная информация о профилактике ВТЭ в группах риска в зависимости от терапевтического и хирургического профиля пациентов представлена в *табл. 4*. Как видно, имеется очевидная тенденция к увеличению количества медикаментозной профилактики в категории пациентов высокого и очень высокого риска (p < 0,001) как для пациентов терапевтического профиля, так и для хирургических пациентов. При этом в группе пациентов терапевтического профиля проводимая профилактика в большинстве случаев не соответствовала рекомендациям ACCP, лишь в 18,9% профилактика проводилась согласно существующим рекомендациям. Уровень соответствия проводимой профилактики в группе хирургических пациентов был выше по сравнению с терапевтическими пациентам и составил 37,3%. Кроме того, в отделениях, где имелся внутрибольничный протокол профилактики ВТЭ, в 39,80% случаях врачи проводили профилактику согласно рекомендациям ACCP, однако в 60,20% проводимая профилактика не соответствовала рекомендациям ACCP. С другой стороны, в отделениях, не имевших внутрибольничного протокола профилактики ВТЭ, лишь в 20,40% случаев профилактика соответствовала рекомендациям ACCP, в 79,60% не соответствовала рекомендациям ACCP.

ВОПРОСЫ БЕЗОПАСНОСТИ ПРОФИЛАКТИКИ ВЕНОЗНОЙ ТРОМБОЭМБОЛИИ

Подробная информация о противопоказаниях к профилактике ВТЭ и риске кровотечений у терапевтических и хирургических пациентов представлена в *табл. 5*. Как видно, среди обследованных у 88,8% больных терапевтического профиля и у 86,7% хирургических пациентов не имелись противопоказания к проведению профилактики венозных тромбозов (p < 0,001). Следует отметить, что пациенты терапевтического профиля имели более высокий процент противопоказаний к лекарственной профилактике в сравнении с пациентами хирургического профиля (13% против 6,8%; p < 0,001). Кроме того, пациенты терапевтического профиля

ТАБЛИЦА 5. Противопоказания к профилактике и риски кровотечения
TABLE 5. Contraindications for prophylaxis and risks of bleeding

Риск кровотечения	Тер. (n = 169)	Хир. (n = 263)	Всего (n = 432)
При госпитализации факторов риска кровотечения нет	88,8%	86,7%	87,5%
Значительная почечная недостаточность	0	0,4%	0,2%
Низкое число тромбоцитов (<100 000 на мл)	0,6%	1,1%	0,9%
Активное желудочно-кишечное кровотечение	1,2%	2,7%	2,1%
Установленное нарушение свертываемости крови (врожденное или приобретенное)	0	1,9%	1,2%
Печеночная недостаточность (клинически значимая)	0,6%	0,4%	0,5%
Внутричерепное кровоизлияние	7,7%	4,2%	5,6%
Варикозное расширение вен пищевода	0	0,8%	0,5%
Противопоказания к профилактике ВТЭ (1)	13%	6,8%	9,3%
Любой фактор риска кровотечения (2)	11,2%	13,3%	12,5%
Нельзя проводить медикаментозную профилактику (1 и 2)	14,8%	14,1%	14,4%
Нельзя проводить механическую профилактику	54,4%	15,2%	30,6%

имели также противопоказания для проведения механической профилактики в результате диагностированного стенозирующего атеросклероза артерий нижних конечностей.

Соответствие между существующими рекомендациями ACCP и реальной практикой представлено в *табл. 6*.

Как видно из *табл. 6,* среди пациентов, госпитализированных в стационары, 58,1% получали профилактику, в то же время 41,9% больных не получали необходимую профилактику венозных тромбозов. С другой стороны, среди тех, кто не должен получать тромбопрофилактику, ее получали 23,5%. Значение Каппа = 0,243; величина $p < 0,001$. Эти результаты указывают на низкий уровень соответствия проводимой профилактики в реальных условиях выбранных больниц существующим рекомендациям ACCP.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты настоящего исследования свидетельствуют о высокой частоте ФР ВТЭ

ТАБЛИЦА 6. Соответствие между существующими рекомендациями Американской коллегии грудных специалистов и реальной практикой
TABLE 6. Consistency between current American College of Chest Physicians recommendations and actual practice

Теория/практика	Должны получать профилактику ВТЭ	Не должны получать профилактику ВТЭ	Всего
Проводилась какая-либо профилактика ВТЭ	194 (58,1%)	23 (23,5%)	215 (49,8%)
Не проводилась никакая профилактика ВТЭ	140 (41,9%)	75 (76,5%)	217 (50,2%)
Всего	334 (100%)	98 (100%)	432 (100%)
Каппа = 0,243; величина p < 0,001			

у большинства госпитализированных пациентов независимо от профиля пациента (до 90%) при относительно низком уровне проводимой согласно рекомендациям ACCP в необходимой дозировке и продолжительности профилактики (24,6%). Полученные нами данные совпадают с результатами аналогичных исследований из разных частей мира, что свидетельствует о наличии высокого риска ВТЭ среди госпитализированных пациентов при низком уровне профилактики ВТЭ [22, 23]. Наши данные также свидетельствуют о низкой частоте проводимой профилактики у пациентов терапевтического профиля в сравнении с уровнем профилактики у хирургических пациентов ($p < 0,001$). Полагают, что риски развития ВТЭ у хирургических пациентов выше в результате увеличения риска тромбозов на фоне хирургических вмешательств, чем у терапевтических пациентов. Однако в нашем исследовании количество пациентов очень высокого риска развития ВТЭ в группе терапевтического профиля было значительно выше, чем у хирургических пациентов. Полученные нами данные, свидетельствующие о более высоком риске ВТЭ у терапевтических пациентов, согласуются с последними данными в литературе [20, 24–26]. Установлено, что госпитализированные больные терапевтического профиля сталкиваются с двойной проблемой, с одной стороны, с высоким риском ВТЭ в результате наличия у пациентов большого количества ФР, с другой стороны, отсутствием должного уровня проводимой профилактики [25]. Имеются результаты нескольких исследований, свидетельствующих о том, что в более 70% случаев ВТЭ убивает терапевтических пациентов в результате ТЭЛА [27–29].

Данное исследование является первым региональным исследованием, посвященным проблеме оценки риска ВТЭ у госпитализированных пациентов и уровню надлежащей профилактики венозных тромбозов в специально отобранных больницах Казахстана. В связи с этим мы провели сравнительный анализ полученных нами данных с результатом известного исследования ENDORSE [18]. Количество больных терапевтического профиля в нашем исследований составило 43,2% в сравнении с 55% в ENDORSE, число хирургических пациентов в нашем исследовании было больше в сравнении с количеством пациентов в ENDORSE и составило 54,8 и 45% соответственно. Процент больных с ФР ВТЭ в нашем исследовании составил 90%, тогда как в рамках исследования ENDORSE пациенты с риском ВТЭ составили 51,4–52,2% в зависимости от страны. В нашем исследовании уровень риска ВТЭ среди пациентов терапевтического профиля был значительно выше и составил 99,4%, тогда как, по данным ENDORSE, этот показатель составил 41,5% (41–42% в зависимости от страны), т.е. в два раза выше. Уровень риска ВТЭ у хирургических пациентов в нашем исследовании составил 84% по сравнению с 64,4% (63,8–64,9% в зависимости от страны) по данным ENDORSE [18]. Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о более тяжелом статусе и наличии множественных ФР развития ВТЭ у пациентов, которые находятся в больницах Казахстана. При этом надлежащую профилактику ВТЭ согласно рекомендациям ACCP [13], по данным нашего исследования, получали лишь 24,6%, тогда как средний показатель соответствующей профилактики, согласно данным ENDORSE, составил 39,5%, хотя были и страны с очень низкими показателями – 3,1% [18].

Целенаправленный анализ уровня надлежащей профилактики по профилю госпитализированных пациентов показал следующие результаты. Несмотря на то что большинство пациентов терапевтического профиля составляли пациенты высокого риска, только 18,9% пациентов получали надлежащую профилактику с правильной дозировкой лекарственных препаратов и продолжительностью согласно рекомендаций ACCP. Полученные нами результаты

совпадают с результатами уровня профилактики у терапевтических пациентов в исследовании ENDORSE в России (20%) [18]. В то же время в исследовании ENDORSE были выявлены показатели с высоким уровнем надлежащей профилактики в таких странах, как Швейцария (61%) и Германия (70%), в США этот показатель составил 48% [18], что занимает промежуточную позицию между Германией и Казахстаном. С другой стороны, результат исследования ENDORSE показал, что уровень надлежащей профилактики в странах Юго-Восточной Азии был самым низким в Бангладеш (3%) и Таиланде (4%) [18]. Полученные нами результаты и данные международных исследований указывают на необходимость проведения определенных мероприятий по улучшению ситуации с профилактикой венозных тромбозов среди пациентов терапевтического профиля. Что касается уровня профилактики среди пациентов хирургического профиля, то в целом ситуация несколько лучше в сравнении с пациентами терапевтического профиля, и хирургические пациенты получали рекомендуемую профилактику ACCP в нашем исследовании в 37,3% случаев. При этом уровень надлежащей профилактики, по данным исследования ENDORSE, у хирургических пациентов в России был несколько ниже и составил 26%, в США и Германии был в два раза выше и составил 71 и 92% соответственно [18]. Более широкое использование надлежащей профилактики у хирургических пациентов в сравнении с терапевтическими пациентами связано с несколькими факторами. Во-первых, преимущество профилактики ВТЭ при хирургических вмешательствах было известно давно на протяжении многих лет [12], а концепция необходимости оценки риска и надлежащей профилактики у пациентов терапевтического профиля появилась гораздо позже [5]. Во-вторых, шкала оценки риска ВТЭ у хирургических пациентов значительно проще в сравнении со школой оценки тромбоза у пациентов терапевтического профиля. При этом у хирургических пациентов основным критерием риска ВТЭ является тип планируемой операции, а не анализ большого спектра хронических заболеваний и ФР, которые необходимо учитывать при оценке риска ВТЭ у терапевтических пациентов. Даже в тех странах, которые достигли очень высокого уровня профилактики ВТЭ, уровень профилактики у терапевтических пациентов остается низким, несмотря на большое количество больных с высоким уровнем риска тромбозов, например, госпитализация по поводу декомпенсации хронической сердечной недостаточности [5, 15].

В целом полученные нами результаты совпадают с результатами подобных исследований из других стран и свидетельствуют о том, что профилактика венозных тромбозов проводится на недостаточном уровне, особенно среди пациентов терапевтического профиля, что требует внедрения определенных программ по улучшению ситуации с профилактикой венозных тромбозов. В последние годы появились результаты исследований, свидетельствующие об увеличении уровня профилактики согласно рекомендациям ACCP среди пациентов терапевтического профиля до 60%, что является хорошим примером для подражания [21, 30].

Еще одним важным результатом нашего исследования явилось выявление случаев несоблюдения противопоказаний к проведению фармакологической профилактики согласно существующим рекомендациям ACCP, что может привести к развитию кровотечения. В нашем случае из числа пациентов, имевших противопоказания к проведению фармакологической профилактики ВТЭ, 23,6% получали медикаментозную профилактику. Следовательно, полученные данные также совпадают с результатами аналогичных исследований и указывают на необходимость более тщательного учета противопоказаний при выборе фармакологической профилактики [19, 30].

Таким образом, полученные нами результаты указывают на наличие тревожного сигнала в соблюдении практических рекомендаций, поэтому необходимо провести повторный аудит в центрах, которые участвовали в данном исследовании, и вовлечь другие больницы для участия в подобных исследованиях, чтобы контролировать процесс профилактики на национальном уровне. После результатов данного исследования нами начаты интерактивные формы образовательной программы отдельно для врачей терапевтического и хирургического профиля, внедрена модель оценки риска тромбоза согласно Caprini [21], которая стала обязательной частью истории болезни. Лечащий врач оценивает риск развития ВТЭ у каждого пациента во время госпитализации в стационар независимо от профиля больного. Кроме того, создана мультидисциплинарная группа по борьбе с тромбозами, которая совместно с администрацией больницы ежеквартально мониторирует уровень проводимой профилактики ВТЭ в клинике. Внедрение подобных стратегий, согласно нашему опыту, а также по результатам опубликованных работ, в конечном счете приведет к достижению оптимальных результатов в профилактике ВТЭ, а также к увеличению количества своевременно диагностированных пациентов и уменьшению смертности от ТЭЛА [16, 31–34]. Наш собственный опыт показывает, что использование шкалы Caprini, рекомендуемой ACCP с целью оценки риска тромбозов с помощью количественной оценки ФР, позволяет адекватно оценить уровень риска ВТЭ и подобрать соответствующую профилактику с помощью нефракционированного гепарина, низкомолекулярного гепарина (НМГ), фондапаринукса или антагониста витамина К (АВК) [32]. Кроме того, в шкале Caprini имеются данные о противопоказаниях к применению антикоагулянтной терапии, связанные с риском кровотечения, а также информация по использованию механической профилактики и противопоказаний к их применению. Однако шкала Caprini требует модификации на местном уровне, что было сделано нами в связи с появлением прямых пероральных антикоагулянтов для профилактики ВТЭ у пациентов, подвергающихся эндопротезированию тазобедренного и коленных суставов в случае отказа от приема НМГ и фондапаринукса [13, 31–33].

Слабой стороной нашего исследования является участие ограниченного количества больниц, поэтому наша выборка не может быть репрезентативной для оценки уровня профилактики ВТЭ в размерах всего Казахстана. В то же время увеличение количества больниц в последующих аудитах в пределах страны улучшит репрезентативность выборки в пределах Казахстана. Важно подчеркнуть, что в исследовании участвовали больницы, которые действительно хотели оценить уровень риска ВТЭ и адекватность проводимой ими профилактики для улучшения ситуации по профилактике ВТЭ в отдельно взятой больнице. Проведенное исследование в течение одного рабочего дня не позволяет полностью оценить продолжительность профилактики согласно рекомендациям ACCP. Тем не менее у нас нет оснований полагать, что изменение методологии изменило бы результаты. Наконец, в этом исследовании не проводилась дальнейшая оценка результатов у тех пациентов, у которых были выявлены высокие риски ВТЭ, особенно у пациентов терапевтического профиля, и эти пациенты не получали адекватную профилактику, т.е. не оценивались клинические последствия несоблюдения рекомендаций ACCP. В то же время в настоящее время четко установлено, что неправильная профилактика ведет к увеличению числа заболеваемости и смертности, связанных с развитием ВТЭ [6].

ВЫВОДЫ

Таким образом, результаты нашего исследования свидетельствуют о важности оценки риска

ВТЭ и присутствия тревожного сигнала в проведении профилактики согласно рекомендациям ACCP среди госпитализированных пациентов, т.е. отсутствие профилактики у пациентов высокого риска и проведение профилактики в группах пациентов, кому профилактика не требовалась ($p < 0,001$). Полученные данные также указывают на необходимость безотлагательного внедрения стратегии по профилактике ВТЭ на уровне каждой больницы путем систематической оценки ФР ВТЭ для обеспечения надлежащей профилактики с целью предотвращения ТГВ и ТЭЛА – достаточно распространенного и предотвратимого заболевания.

Поступила / Received 01.04.2021
Поступила после рецензирования / Revised 05.05.2021
Принята в печать / Accepted 07.05.2021

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Konstantinides S.V., Meyer G., Becattini C., Bueno H., Geersing G.-J., Harjola V.-P. et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2020;41(441):543–603. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz405 https://academic.oup.com/eurheartj/article-lookup/doi/10.1093/eurheartj/ehz405#supplementary-data.
2. Raskob G.E., Angchaisuksiri P., Blanco A.N., Buller H., Gallus A., Hunt B.J. et al. Thrombosis: a major contributor to global disease burden. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014;34(11):2363–2371. https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.114.304488.
3. Wendelboe A.M., Raskob G.E. Global Burden of Thrombosis: Epidemiologic Aspects. *Circ Res*. 2016;118(9):1340–1347. https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.306841.
4. de Miguel-Diez J., Jimenez-Garcia R., Jimenez D., Monreal M., Guijarro R., Otero R. et al. Trends in hospital admissions for pulmonary embolism in Spain from 2002 to 2011. *Eur Respir J*. 2014;44(4):942–950. https://doi.org/10.1183/09031936.00194213.
5. Heit J.A., Mohr D.N., Silverstein M.D., Petterson T.M., O'Fallon W.M., Melton L.J. Predictors of Recurrence After Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism: A Population-Based Cohort Study. *Arch Intern Med*. 2000;160(6):761–768. https://doi.org/10.1001/archinte.160.6.761.
6. Geerts W.H., Pineo G.F., Heit J.A., Bergqvist D., Lassen M.L., Colwell C.W., Ray J.G. Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Anti-thrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004;126(3):338S-400S. https://doi.org/10.1378/chest.126.3_suppl.338s.
7. Cohen A.T., Agnelli G., Anderson F.A., Arcelus J.I., Bergqvist D., Brecht J.G. et al. VTE Impact Assessment Group in Europe (VITAE) et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost*. 2007;98(4):756–764. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17938798.
8. Clagett G.P., Anderson F.A. Jr., Geerts W., Heit J.A., Knudson M., Lieberman J.R. et al. Prevention of venous thromboembolism. *Chest*. 1998;114(5):531S-560S. https://doi.org/10.1378/chest.114.5_supplement.531s.
9. Anderson F.A. Jr, Wheeler H.B. Venous thromboembolism. Risk factors and prophylaxis. *Clin Chest Med*. 1995;16(2):235–251. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7656537.
10. Arcelus J.I., Monreal M., Caprini J.A., Guisado J.G., Soto M.J., Núñez M.J., the RIETE Investigators. Clinical presentation and time-course of postoperative venous thromboembolism: results from the RIETE Registry. *Thromb Haemost*. 2008;99(3):546–551. https://doi.org/10.1160/th07-10-0611.
11. Spencer F.A., Lessard D., Emery C., Reed G., Goldberg R.J. Venous thromboembolism in the outpatient setting. *Arch Intern Med*. 2007;167(14):1471–1475. https://doi.org/10.1001/archinte.167.14.1471.
12. Geerts W.H., Heit J.A., Clagett G.P., Pineo G.F., Colwell C.W., Anderson F.A. Jr, Wheeler HB. Prevention of venous thromboembolism. *Chest*. 2001;119(1 Suppl):132S-175S. https://doi.org/10.1378/chest.119.1_suppl.132s.
13. Hirsh J., Guyatt G., Albers G.W., Harrington R., Schünemann H.J. American College of Chest Physician Antithrombotic and thrombolytic therapy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th ed.). *Chest*. 2008;133(6):110S-112S. https://doi.org/10.1378/chest.08-0652.

14. Nicolaides A., Fareed J., Kakkar A.K., Comerota A.J., Goldhaber S.Z., Hull R. et al. Prevention and Treatment of Venous Thromboembolism: International Consensus Statement (Guidelines according to scientific evidence). *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2013;19(2):116–118. https://doi.org/10.1177/1076029612474840.
15. Rogers F., Cipolle M., Velmahos G., Rozycki G., Luchette F.A. Practice management guidelines for the prevention of venous thromboembolism in trauma patients: the EAST practice management guidelines work group. *J Trauma*. 2002;53(1):142–164. https://doi.org/10.1097/00005373-200207000-00032.
16. Skeik N., Westergard E. Recommendations for VTE Prophylaxis in Medically Ill Patients. *Ann Vasc Dis*. 2020;13(1):38–44. https://doi.org/10.3400%2Favd.ra.19-00115.
17. Tooher R., Middleton P., Pham C., Fitridge R., Rowe S., Babidge W., Maddern G. A systematic review of strategies to improve prophylaxis for venous thromboembo-lism in hospitals. *Ann Surg*. 2005;241(3):397–405. https://doi.org/10.1097/01.sla.0000154120.96169.99.
18. Cohen A., Tapson V., Bergmann J.F., Goldhaber S.Z., Kakkar A.K., Bruno Deslandes B. et al. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study. *Lancet*. 2008;371(9610):387–394. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(08)60202-0.
19. Taher A., Aoun J., Salameh P. The AVAIL ME study: a multinational survey of VTE risk and prophylaxis *J Thromb Thrombolysis*. 2011;31(1):47–56. https://doi.org/10.1007/s11239-010-0492-2.
20. Geerts W.H., Selby R. Prevention of venous thromboembolism in the ICU. *Chest*. 2003;124(6):357S-363S. https://doi.org/10.1378/chest.124.6_suppl.357s.
21. Caprini J.A. Thrombosis risk assessment as a guide to quality patient care. *Dis Mon*. 2005;51(2-3):70–78. https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2005.02.003.
22. Amin A., Stemkowski S., Lin J., Yang G.J. Thromboprophylaxis rates in US medical centers: success or failure? *Thromb Haemost*. 2007;5(8):1610–1616. https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2007.02650.x.
23. Awidi A., Obeidat N., Magablah A., Bsoul N. Risk stratification for venous thromboembolism in hospitalized patients in a developing country: a prospect ive study. *J Thromb Thrombolysis*. 2009;28(3):309–313. https://doi.org/10.1007/s11239-008-0291-1.
24. Goldhaber S.Z., Tapson V.F. A prospective registry of 5451 patients with ultrasound-confirmed deep vein thrombosis. *Am J Cardiol*. 2004;93(2):259–262. https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2003.09.057.
25. Henke P.K., Kahn S.R., Pannucci C.J., Secemksy E.A., Evans N.S., Khorana A.A. et al. Call to Action to Prevent Venous Thromboembolism in Hospitalized Patients: A Policy Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2020;141(24):e914-e931. https://doi.org/10.1161/cir.0000000000000769.
26. Bergmann J.F., Kher A. Venous thromboembolism in the medically ill patient: a call to action. *A Int J Clin Pract*. 2005;59(5):555–561. https://doi.org/10.1111/j.1368-5031.2005.00529.x.
27. Sandler D.A., Martin J.F. Autopsy proven pulmonary embolism in hospital patients: are we detecting enough deep vein thrombosis? *J R Soc Med*. 1989;82(4):203–205. https://doi.org/10.1177/014107688908200407.
28. Chuang L.H., Gumbs P., Hout B., Agnelli G., Kroep S., Monreal M. et al. Health-related quality oflife and mortality in patients with pulmonary embolism: a prospective cohort study in seven European countries. *Qual Life Res*. 2019;28(8):2111–2124. https://doi.org/10.1007/s11136-019-02175-z.
29. Carvalho Bricola S.A., Paiva E.F., Lichtenstein A., Gianini R.J., Duarte J.G., Shinjo S.K. et al. Fatal pulmonary embolism in hospitalized patients: a large autopsy-based matched case-control study. *Clinics (Sao Paulo)*. 2013;68(5):679–685. https://doi.org/10.6061/clinics/2013(05)16.
30. Tapson V.F., Decousus H., Pini M., Chong B.H., Froehlich J.B., Monreal M. et al. Venous throm-boembolism prophylaxis in acutely ill hospitalized medical patients: findings from the International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism. *Chest*. 2007;132(3):936–945. https://doi.org/10.1378/chest.06-2993.
31. Deheinzelin D., Braga A.L., Martins L.C., Martins M.A., Hernandez A., Yoshida W.B. et al., the Trombo Risc Investigators. Incorrect use of thromboprophylaxis for venous thromboembolism in medical and surgical patients: results of a multicentric, observational and cross-sectional study in Brazil. *J Thromb Haemost*. 2006;4(6):1266–1270. https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2006.01981.x.
32. Бенберин В.В., Танбаева Г.З., Сугралиев А.Б., Актаева Ш.С., Рейнгольд Н.А. Оценка риска развития тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочных артерий как основа для оказания квалифицированной помощи стационарным больным. *Вестник медицинского центра управления делами Президента Республики Казахстан*.

2017;(1):90–99. Режим доступа: http://www.mcudprk.kz/upload/heraldmed/vestnik-1-2017.pdf.
Benberin V.V., Tanbaeva G.Z., Sugraliev A.B., Aktayeva S.S., Rainhold N.A. Thrombosis risk assessment as a guide to quality patient care. *Vestnik meditsinskogo tsentra upravleniya delami Prezidenta Respubliki Kazakhstan = Medical Bulletin Center for Administration of the President of the Republic Kazakhstan*. 2017;(1):90–99. (In Russ.) Available at: http://www.mcudprk.kz/upload/heraldmed/vestnik-1-2017.pdf.
33. Baroletti S., Munz K., Sonis J., Fanikos J., Fiumara K., Paterno M., Goldhaber S.Z. Electronic alerts for hospitalized high-VTE risk patients not receiving prophylaxis: a cohort study. *J Thromb Thrombolysis*. 2008;25(2):146–150. https://doi.org/10.1007/s11239-007-0081-1.
34. Nicholson M., Chan N., Bhagirath V., Ginsberg J. Prevention of Venous Thromboembolism in 2020 and Beyond. *J Clin Med*. 2020;9(8):2467. https://doi.org/10.3390/jcm9082467.

Информация об авторах:
Сугралиев Ахметжан Бегалиевич, к.м.н., заведующий кафедрой внутренних болезней с курсом пропедевтики, Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова; 050000, Республика Казахстан, Алматы, ул. Толе би, д. 94; консультант, Центральная клиническая больница; 050000, Республика Казахстан, Алматы, ул. Панфилова, д. 139; ORCID: 0000-0002-8255-4159; Asugraliyev@gmail.com
Актаева Шинар Сарбасовна, кардиолог отделения интенсивной терапии и реанимации, Центральная клиническая больница; 050000, Республика Казахстан, Алматы, ул. Панфилова, д. 139; Aktayevass@mail.ru
Жангелова Шолпан Болатовна, к.м.н., профессор кафедры внутренних болезней с курсом пропедевтики, Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова; 050000, Республика Казахстан, Алматы, ул. Толе би, д. 94; ORCID: 0000-0003-3702-5642; zangelova1204@mail.ru
Шиллер Сергей Алексеевич, магистр здравоохранения, магистр экономики и бизнеса, вице-президент по лечебно-профилактической работе, Центральная клиническая больница; 050000, Республика Казахстан, Алматы, ул. Панфилова, д. 139; sergdoc67@mail.ru
Кусымжанова Жанара Мырзекеновна, к.м.н., заведующая кардиологическим отделением, Центральная клиническая больница; 050000, Республика Казахстан, Алматы, ул. Панфилова, д. 139; Zh.Kussymzhan@mail.ru
Туганбекова Салтанат Кенесовна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней, Национальный научный медицинский центр; 010000, Республика Казахстан, Нур-Султан, проспект Абылай хана, д. 42; national-imc@rambler.ru
Шериядан Жадыра Сілəмқызы, заместитель главного врача по лечебной работе, Городская клиническая больница №7; 050006, Республика Казахстан, Алматы, мкр. Калкаман, д. 20; ms.sheriyazdan@mail.ru
Даниярова Баян Лашиновна, заместитель директора по стратегическому развитию, Областная клиническая больница; 100000, Республика Казахстан, Караганда, ул. Ерубаева, д. 15; bayandan@mail.ru
Цай Вячеслав Эдуардович, врач-анестезиолог-реаниматолог, заведующий отделением реанимации, Областная клиническая больница; 160011, Республика Казахстан, Шымкент, ул. Майлы Кожа, д. 4; Tsay.1963@mail.ru

Information about the authors:
Akhmetzhan B. Sugraliyev, Cand. Sci. (Med.), Head of Department of Internal Diseases, Asfendiyarov Kazakh National Medical University; 94, Tole bi St., Almaty, 050000; Doctor Consultant of Almaty Central Clinical Hospital; 139, Panfilov St., Almaty, 050000, Kazakhstan; ORCID: 0000-0002-8255-4159; Asugraliyev@gmail.com
Shynar S. Aktayeva, Cardiologist of Intensive Care Unit of Almaty Central Clinical Hospital; 139, Panfilov St., Almaty, 050000, Kazakhstan; Aktayevass@mail.ru
Sholpan B. Zhangelova, Cand. Sci. (Med.), Professor of the Department of Internal Diseases with a Course of Propaedeutics of Asfendiyarov Kazakh National Medical University; 94, Tole bi St., Almaty, 050000, Kazakhstan; ORCID: 0000-0003-3702-5642; zangelova1204@mail.ru
Sergey A. Shiller, Master of Health, Master of Economics and Business, Vice President of Almaty Central Clinical Hospital; 139, Panfilov St., Almaty, 050000, Kazakhstan; sergdoc67@mail.ru
Zhanara M. Kussymzhanova, Cand. Sci. (Med.), Head of Cardiology Department of Almaty Central Clinical Hospital; 139, Panfilov St., Almaty, 050000, Kazakhstan; Zh.Kussymzhan@mail.ru
Saltanat K. Tuganbekova, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Internal Diseases of National Scientific Medical Center; 42, Abylai Khan Ave., Nur-Sultan, 010000, Kazakhstan; national-imc@rambler.ru
Zhadyra S. Sheriyazdan, Deputy Chief Physician of Almaty City Hospital №7; 20, Kalkaman microdistrict, Almaty, 050006, Kazakhstan; ms.sheriyazdan@mail.ru
Bayan L. Danyarova, Deputy Director of Strategic Development, Karaganda Regional Clinical Hospital; 15, Erubaev St., Karaganda, 100000, Kazakhstan; bayandan@mail.ru
Viacheslav E. Tsai, Head of Intensive Care Unit of Chimkent Regional Clinical Hospital; 4, Maily-Koja St., Shimkent, 160011, Kazakhstan; Tsay.1963@mail.ru

https://doi.org/10.21518/2307-1109-2021-11-1-41-50

BY-NC-ND

Оригинальная статья / Original article

Сулодексид в терапии посттромботической болезни, осложнившейся развитием трофических дефектов нижних конечностей, у пациентов, перенесших пневмонию при COVID-19

А.М. Зудин[1,2] ✉, ORCID: 0000-0001-5069-8134, dr.zudin@gmail.com
А.С. Шаповал[3], ORCID: 0000-0003-2515-6135, dr.shapoval@bk.ru
[1] Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8
[2] Медицинский инженерно-научный центр академика А.Г. Гриценко; 121248, Россия, Москва, Кутузовский проспект, д. 5/3
[3] Центральная поликлиника Литфонда; 125319, Россия, Москва, 1-я Аэропортовская ул., д. 5

Резюме

Введение. Проблема помощи пациентам с трофическими венозными язвами остается актуальной медико-социальной проблемой, которая вновь обострилась на фоне пандемии COVID-19 в 2020–2021 гг. Как сейчас известно, после перенесенной вирусной инфекции COVID-19 у большинства пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями наблюдается значимое обострение этих недугов. Это относится и к посттромботической болезни нижних конечностей (ПТБ). У многих пациентов с отечной или отечно-болевой формами ПТБ после перенесенной пневмонии, ассоциированной COVID-19, отмечается формирование трофических язв дистальных отделов нижних конечностей.

Цель. Изучить характерные особенности течения язвенного процесса при ПТБ у пациентов после пневмонии при COVID-19 и поиск безопасных и эффективных средств, ускоряющих эпителизацию ран у таких пациентов.

Материал и методы. Проведена оценка эффективности применения сулодексида в консервативной терапии 16 больных с ПТБ, у которых после перенесенной пневмонии вследствие инфицирования SARS-CoV-2 впервые возникли трофические дефекты (венозные язвы) нижней трети голени и стопы. При этом трофические язвы имели высокую резистентность к традиционной терапии, направленной на их заживление. Все 16 пациентов в сроки более одного месяца от момента возникновения трофических язв не могли достичь их эпителизации.

Результаты. По итогам данного исследования было установлено, что применение сулодексида как ангиотропного средства, обладающего, помимо прочего, противовоспалительным действием на стенку сосуда, у пациентов с трофическим язвами, образовавшимися после пневмонии при COVID-19, является оправданным.

Выводы. Лечение трофических дефектов нижних конечностей у пациентов с ПТБ, перенесших пневмонию при COVID-19, имеет ряд закономерных особенностей. Сулодексид показал высокую эффективность как ангиотропное средство, фармакологические свойства которого адекватны патогенезу трофических язв с учетом течения инфекции, вызванной SARS-CoV-2.

Ключевые слова: посттромботическая болезнь, трофические язвы нижних конечностей, хронические заболевания вен, васкулит, пневмония при COVID-19, SARS-CoV-2, сулодексид

Для цитирования: Зудин А.М., Шаповал А.С. Сулодексид в терапии посттромботической болезни, осложнившейся развитием трофических дефектов нижних конечностей у пациентов, перенесших пневмонию. *Атеротромбоз.* 2021;11(1):41–50. https://doi.org/10.21518/2307-1109-2021-11-1-41-50

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Sulodexide in the treatment of post-thrombotic disease complicated by the development of trophic defects of the lower extremities in patients with COVID-19 pneumonia

Alexey M. Zudin[1,2] ✉, ORCID: 0000-0001-5069-8134, dr.zudin@gmail.com
Alexander S. Shapoval[3], ORCID: 0000-0003-2515-6135, dr.shapoval@bk.ru
[1] Peoples' Friendship University of Russia; 8, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia
[2] Academician A.G. Gritsenko Medical Engineering and Scientific Center; 5/3, Kutuzovskiy Ave., Moscow, 121248, Russia
[3] Litfond Central Polyclinic; 5, 1st Aeroportovskaya St., Moscow, 125319, Russia

© Зудин А.М., Шаповал А.С., 2021

Abstract

Introduction. The problem of care for patients with trophic venous ulcers remains an urgent medical and social problem, which has been aggravated again against the background of the COVID-19 pandemic in 2020-2021. As is now known, after a COVID-19 viral infection, most patients with cardiovascular diseases experience a significant exacerbation of these ailments. This is also true for post-thromboticlower extremity disease (PTD). Many patients with edematous or edematous-painful forms of PTB after COVID-19-associated pneumonia experience formation of trophic ulcers of the distal parts of thelower extremities.

Aim. To study characteristic features of the course of ulcerative process in PTB in patients after COVID-19-associated pneumonia and to search safe and effective means, accelerating wound epithelialization in such patients.

Material and methods. Efficiency of sulodexide use in conservative therapy of 16 patients with PTB, in whom trophic defects (venous ulcers) of thelower third of the shin and foot first appeared after pneumonia due to SARS-CoV-2 infection, was evaluated. At the same time, trophic ulcers were highly resistant to conventional therapy aimed at their healing. All 16 patients were unable to achieve epithelialization more than one month after the occurrence of trophic ulcers.

Results. According to the results of this study it was found that the use of sulodexide as an angiotropic agent having, among other things, anti-inflammatory effect on the vessel wall in patients with trophic ulcers formed after COVID-19-associated pneumonia is justified.

Conclusions. The treatment of trophic defects of thelowerlimbs in patients with PTB after COVID-19-associated pneumonia has a number of regular features. Sulodexide showed high efficacy as an angiotropic agent, whose pharmacological properties are adequate to the pathogenesis of trophic ulcers taking into account the course of infection caused by SARS-CoV-2.

Keywords: postthrombotic disease, trophic ulcers of thelower extremities, chronic vein disease, vasculitis, COVID-19-associated pneumonia, SARS-CoV-2, sulodexide

For citation: Zudin A.M., Shapoval A.S. Sulodexide in the treatment of post-thrombotic disease complicated by the development of trophic defects of the lower extremities in patients with COVID-19 pneumonia. *Aterotromboz = Atherothrombosis*. 2021;11(1):41–50. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2307-1109-2021-11-1-41-50.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Известно, что хронические заболевания вен (ХЗВ) нижних конечностей являются наиболее распространенными заболеваниями сердечно-сосудистой системы. В России во флебологической помощи, по оценкам экспертов, нуждается более 38 млн чел., из них с тяжелыми формами – не менее 7 млн. Один млн пациентов вследствие различных ХЗВ и их осложнений находится на инвалидности. Как минимум у 700–800 тыс. чел. наблюдаются трофические язвы [1, 2]. Значительную часть пациентов с ХЗВ составляют больные различными формами посттромботической болезни (ПТБ) нижних конечностей (НК). И именно ПТБ, по разным данным, в структуре заболеваемости сосудистой системы является основной причиной развития такого серьезного осложнения, как венозные трофические язвы [3].

Тем не менее несмотря на многовековую историю исследования ПТБ, проблема ее лечения не только не утратила своего значения, но, напротив, ее актуальность в современной медицине неуклонно возрастает. По данным различных источников, трофические язвы венозной этиологии составляют более 70% от всех язв нижних конечностей [4]. Медико-социальное значение проблемы ПТБ вновь существенно обострилось в 2020–2021 гг. на фоне пандемии COVID-19. Как к настоящему времени уже известно, среди больных, перенесших пневмонию, вызванную SARS-CoV-2, риск обострения хронических сердечно-сосудистых заболеваний очень высок [5, 6]. Не стала исключением и проблема ПТБ НК. К тому есть объективные предпосылки: как сугубо патогенетические, связанные с особенностями короновируса и течения пневмонии на фоне COVID-19, так и медико-социальные:

• патогенетической предпосылкой для ухудшения состояния пациентов с ПТБ НК является установленное к настоящему времени целым рядом исследователей негативное воздействие коронавируса на эндотелиальную функцию сосудистого русла, сопровождающееся развитием гиперкоагуляции и васкулитами различной локализации [7];
• интоксикация и выраженная астенизация пациентов, особенно преклонного возраста, после перенесенной пневмонии;
• снижение сатурации кислорода в крови на фоне дыхательной недостаточности;
• резкое ограничение мобильности пациентов на фоне COVID-19, что негативно сказывается на скорости венозного оттока из нижних конечностей. Фактор низкой мобильности человека стал значительной проблемой с точки зрения развития многих недугов даже у тех людей, кто избежал заболевания COVID-19, поскольку снижение общей мобильности стало закономерным следствием введения необходимых карантинно-изоляционных мер [8].

Все вышеперечисленные предпосылки стали основой для значительного увеличения количества пациентов с трофическими язвами в практике сосудистых хирургов. Масштабы этой проблемы медицинскому сообществу еще предстоит оценить, но достаточно сказать, что первичная обращаемость пациентов с трофическими язвами нижних конечностей за 2–4-й кварталы 2020 г. только в Медицинский инженерно-научный центр академика А.Г. Гриценко в Москве увеличилась более чем на 300% по сравнению с 2019 г.

Особую сложность в настоящее время представляют пациенты с впервые возникшими трофическими язвами нижних конечностей после перенесенной пневмонии при COVID-19. Для таких пациентов, как показал наш опыт, характерны следующие особенности:
• достаточно стремительное прогрессирование трофических язв нижних конечностей;
• высокая резистентность трофических дефектов к стандартным методам лечения, а именно:

1) низкий ответ раневой флоры на антибиотикотерапию, поскольку эти пациенты за непродолжительное время до обращения по поводу трофических язв получали массивную антибактериальную терапию для лечения или профилактики вторичной бактериальной инфекции на фоне COVID-19;

2) высокая частота выраженных дерматитов в области нижней трети голеней и стоп, что связано, по-видимому, с токсикодермией вследствие упомянутой массивной антибактериальной терапии. Такие дерматиты значительно затрудняют лечение трофических дефектов у этих пациентов;

3) низкая мобильность вследствие астенизации и, таким образом, отсутствие возможности применять в достаточных объемах дозированную ходьбу как важный вспомогательный способ профилактики и терапии трофических язв [9];

4) значительное количество сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний, требующих усиленного контроля после перенесенной пневмонии при COVID-19.

ЦЕЛЬ

Учитывая все изложенные обстоятельства, в Медицинском инженерно-научном центре академика А.Г. Гриценко было проведено исследование, целью которого стало изучение характерных особенностей течения язвенного процесса при ПТБ у пациентов после пневмонии, ассоциированной с COVID-19, и поиск безопасных и эффективных средств, ускоряющих эпителизацию ран у таких пациентов.

Для ведения пациентов с трофическими язвами при ПТБ НК нами был применен давно известный и хорошо себя зарекомендовавший препарат сулодексид. Причины, по которой нами был выбран именно сулодексид как своего рода усилитель эффективности лечения пациентов с трофическими язвами при ПТБ НК

у пациентов после пневмонии при COVID-19, следующие:

• сулодексид обладает выраженным антитромботическим действием как в артериальных, так и в венозных сосудах, увеличивает продукцию простациклинов, усиливает выделение тканевого активатора плазминогена в просвет сосудов и уменьшает содержание в крови его ингибитора, а также снижает содержание липидов и фибриногена в плазме, подавляет пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток субэндотелия[1].

• сулодексид – это ангиопротектор, показавший свою эффективность при васкулитах [10], при этом он крайне редко вызывает у пациентов опасную гипокоагуляцию, которая может спровоцировать геморрагические осложнения [11].

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В период с апреля по ноябрь 2020 г. в Медицинском инженерно-научном центре академика А.Г. Гриценко было проведено исследование, в которое были включены 16 пациентов с отечно-язвенной формой ПТБ.

Критериями включения пациентов в исследование стали:

• ПТБ более 1 года до момента заболевания COVID-19 со средней или слабой степенью реканализации ранее тромбированного сегмента глубокой венозной системы конечности. Степень реканализации оценена по методике, предложенной в 2016 г. Национальным медицинским исследовательским центром хирургии имени А.В. Вишневского [12]. Все 16 пациентов перенесли тромбоз глубоких вен нижних конечностей в сроки от 6 мес. до 2 лет до включения в данное исследование;

• значимый рефлюкс при проведении функциональных проб по ранее тромбированным сегментам глубоких вен, подтвержденный при ультразвуковом допплеровском сканировании (УЗДС) вен по стандартной методике [13];

• впервые возникшие язвы дистальных отделов нижних конечностей на фоне пневмонии при COVID-19 или в период до двух месяцев после нее;

• перенесенная ранее пневмония, ассоциированная с COVID-19;

• отсутствие реакции или медленная реакция язвы на лечение с точки зрения ее заживления: в исследование включены пациенты, у которых заживления язвы или значимого улучшения ее состояния не наступило в течение более двух месяцев от начала ее систематического лечения;

• площадь язвы (или язв) суммарно не более 10 см^2.

Критерием исключения стало наличие сопутствующего сахарного диабета 2-го типа. Данное исключение было нами введено для оценки эффективности сулодексида при нормальной толерантности к глюкозе у пациента, поскольку у пациентов с сахарным диабетом целесообразность применения сулодексида многократно изучена и подтверждена [14, 15].

Все 16 пациентов, включенных в исследование, в период с марта по июнь 2020 г. перенесли пневмонию при COVID-19, что потребовало стационарного лечения в одном из развернутых в Москве COVID-госпиталей. Сроки стационарного лечения составили от 14 до 42 сут. и прямо коррелировали с объемом поражения легких по данным КТ, возрастом пациента и наличием сопутствующей патологии. В качестве основных способов лечения пневмонии при COVID-19, по данным медицинских эпикризов, применялись: кислородотерапия в пронпозиции, низкомолекулярные антикоагулянты или пероральные антикоагулянты (ПОАК),

[1] Государственный реестр лекарственных средств. Вессел® Дуэ Ф (Сулодексид). Регистрационный номер П N012490/01 от 04.04.2008. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v^2.aspx?routingGuid=cd5ddd71-87ed-4d24-a5d^2-c02979aa5263&t=; Государственный реестр лекарственных средств. Вессел® Дуэ Ф (Сулодексид). Регистрационный номер П N012490/02 от 04.04.2008. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v^2.aspx?routingGuid=e9800ab1-df^{2}c-4104-aa03-70c778059fb^2&t=.

РИСУНОК 1. Типичный пример трофической язвы у пациента, включенного в исследование
FIGURE 1. A typical example of a trophic ulcer in a patient included in the study

антибиотикотерапия (в основном – азитромицин) и в некоторых случаях – моноклональные антитела (Актемра). При этом на этапе стационарного лечения применялся госпитальный компрессионный трикотаж.

Всем пациентам, включенным в исследование, проводилось обследование: дуплексное сканирование вен и артерий нижних конечностей (с определением фазы реканализации) с использованием УЗ-сканера ESAOTE MyLab 100. В результате УЗ-сканирования у 11 пациентов выявлен рефлюкс по бедренно-подколенному сегменту глубокой венозной системы конечности, у 5 – по подколенно-голенному сегменту.

Степень реканализации, оцененная нами как слабая, была выявлена у 6 пациентов, у 10 – средняя по методике Национального медицинского исследовательского центра хирургии имени А.В. Вишневского [12].

Из 16 пациентов, включенных в исследование, 10 составили женщины в возрасте от 49 до 82 лет, 6 – мужчины в возрасте от 42 лет до 81 года.

Трофические язвы у всех пациентов локализовались в нижней трети голени и (или) медиальной лодыжки (*рис. 1*). Формирование язв у 4 пациентов произошло уже на этапе госпитального лечения по поводу пневмонии при COVID-19, у остальных 12 – в течение первого месяца после выписки из стационара. На момент обращения в Медицинский инженерно-научный центр академика А.Г. Гриценко трофическая язва существовала у пациента в среднем 60 ± 15 сут. Заживление этих ран в тех медицинских учреждениях, где пациенты лечились до обращения в центр, проходило по следующему алгоритму:

- эластическая компрессия II класса – у всех пациентов;
- ежедневная санация язв растворами неокисляющих антисептиков – у всех пациентов;
- применение раневых покрытий – у всех пациентов. При этом у 12 использованы неспецифические покрытия (марля) и только у 4 – специфические раневые покрытия (Бранолинд и Воскопран).

Локальная или системная антибиотикотерапия трофических язв до обращения в Медицинский инженерно-научный центр академика А.Г. Гриценко пациентам не проводилась. Применение сорбирующих раневых покрытий, вакуумирование ран, лазеротерапия также не проводились.

Все пациенты, включенные в исследование, после перенесенной пневмонии при COVID-19 по поводу ПТБ НК принимали следующую медикаментозную терапию:

- флеботоники на основе диосмина и гесперидина в дозе 1 000 мг/сут;
- ПОАК в поддерживающих дозах: использовались апиксабан в дозе 5 мг 1 р/сут или ривароксабан в дозе 2,5 мг 2 р/сут.

Хотя производителем сулодексида не рекомендуется его сочетание с антикоагулянтами[2], тем не менее мы применяли их в нашем исследовании совместно, поскольку по результатам коагулографического исследования ни у одного из пациентов не было выявлено признаков гипокоагуляции. Кроме того, мы опирались на ранее опубликованный опыт совместного парентерального применения сулодексида и нефракционированного гепарина, который не продемонстрировал увеличения риска кровотечений при таком сочетании [11]. Совместный прием сулодексида и ПОАК назначался пациентам, включенным в описываемое исследование только после получения от них информированного согласия на данную схему терапии. Сулодексид применялся нами по следующей схеме:

- курс введения внутривенно капельно сулодексида (Вессел Дуэ Ф) 600 ЛЕ – 10 инфузий в условиях дневного стационара;
- последующий прием сулодексида (Вессел Дуэ Ф) 250 ЛЕ по 1 капсуле 2 р/день в течение 30 дней. Данная схема взята нами за основу, поскольку хорошо зарекомендовала себя у пациентов с синдромом диабетической стопы и при венозных трофических язвах [14].

Основной сопутствующей патологией у всех пациентов, включенных в исследование, была гипертоническая болезнь. Для контроля нами применялись селективные ингибиторы рецепторов ангиотензина II (сартаны), и совместно с кардиологом мы старались добиться отмены блокаторов медленных кальциевых каналов у тех пациентов, которые их использовали для контроля АД. Считаем необходимым подчеркнуть, что применение блокаторов медленных кальциевых каналов, которые очень часто принимают пациенты с артериальной гипертензией, негативно влияет на заживление трофических язв.

Местное лечение трофических язв у пациентов выполнялось по протоколу на основе концепции TIME с учетом ХЗВ [16]. Нами применялись обязательная постоянная эластическая компрессия II класса (23,0–32,0 мм рт. ст.), санация трофических язв средством Ацербин 1 р/сут. На рану для очищения наносилось раневое адгезивное покрытие Протеокс-ТМ с трипсином и метилурацилом 1 р/сут. После визуального очищения раны осуществлялся переход на сорбирующие раневые покрытия на основе вискозы, которые применялись до полной эпителизации язвы. Для подавления выраженного периульцерального дерматита, который имел место у 12 пациентов, включенных в исследование, успешно применялся крем Элидел 1% на основе такролимуса. Крем наносился на пораженную дерматитом кожу 1 р/сут.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Эффективность проводимой терапии оценивалась по клиническим проявлениям заболевания, динамике отека и показателям свертывающей системы крови.

Во всех случаях в ходе нашего исследования в сроки от 7 до 14 суток после завершения инфузионного курса терапии сулодексидом отмечалась позитивная динамика в виде появления стойких грануляций в раневом дефекте. Параллельно значительно регрессировала выраженность периульцерального дерматита (*рис. 2, 3*). Позитивная динамика раневого процесса у включенных в исследование пациентов напрямую коррелировала со следующими факторами:

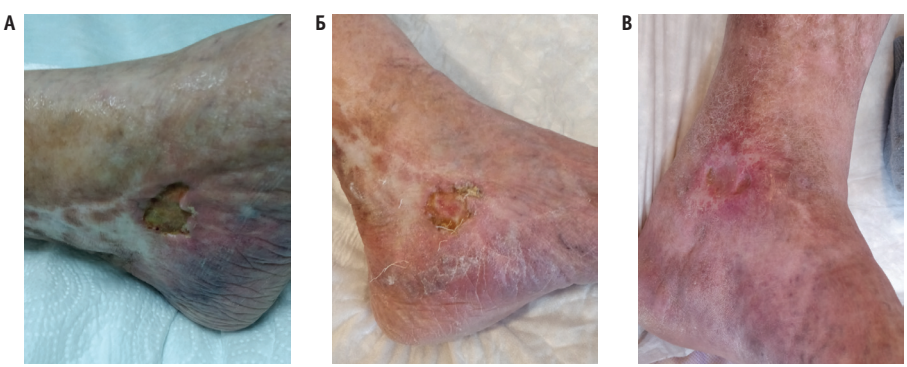
[2] Государственный реестр лекарственных средств. Вессел® Дуэ Ф (Сулодексид). Регистрационный номер П N012490/01 от 04.04.2008. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=cd5ddd71-87ed-4d24-a5d2-c02979aa5263&t=; Государственный реестр лекарственных средств. Вессел® Дуэ Ф (Сулодексид). Регистрационный номер П N012490/02 от 04.04.2008. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=e9800ab1-df2c-4104-aa03-70c778059fb2&t=.

РИСУНОК 2. Течение раневого процесса у пациента с ПТБ на фоне терапии сулодексидом
FIGURE 2. The course of the wound process in a patient with PTB against the background of sulodexide therapy

А – до лечения; Б, В – в процессе лечения, Г – после лечения (через 14–17 суток с момента начала лечения).

- возраст пациента: очевидно, что более молодой возраст является основным фактором, позитивно влияющим на заживление ран;
- объем поражения легких при пневмонии при COVID-19: чем меньше был объем поражения легочной ткани, тем быстрее трофические язвы отвечали на терапию;
- выраженность исходного периульцерального дерматита;
- степень реканализации вен по данным УЗДС;
- выраженность ретроградного сброса крови по системе глубоких вен;
- площади трофических дефектов.

РИСУНОК 3. Течение раневого процесса у пациента с ПТБ на фоне терапии сулодексидом
FIGURE 3. The course of the wound process in a patient with PTB against the background of sulodexide therapy



А – до лечения; Б – в процессе лечения; В – после лечения (через 14–17 суток с момента начала лечения).

ОБСУЖДЕНИЕ

Представляется целесообразным дальнейшее изучение возможностей ангиотропных средств типа сулодексида для лечения пациентов, перенесших вирусную инфекцию, вызваную SARS-CoV-2. С точки зрения сосудистых хирургов также было бы очень интересным исследовать микроциркуляторное русло методом видеокапилляроскопии с целью оценки ангиотропных эффектов сулодексида у пациентов после COVID-19.

ВЫВОДЫ

На основании проведенных клинических наблюдений мы пришли к следующим выводам:

- лечение трофических дефектов нижних конечностей у пациентов с ПТБ, перенесших пневмонию при COVID-19, имеет ряд закономерных особенностей;
- сулодексид показал высокую эффективность как ангиотропное средство, фармакологические свойства которого адекватны патогенезу трофических язв с учетом течения вирусной инфекции SARS-CoV-2;
- важным условием успешного лечения описанных трофических язв является подавление периульцерального дерматита.

Поступила / Received 19.04.2021
Поступила после рецензирования / Revised 28.05.2021
Принята в печать / Accepted 28.05.2021

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бокерия Л.А., Затевахин И.И., Кириенко А.И., Андрияшкин А.В., Андрияшкин В.В., Арутюнов Г.П. и др. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО). *Флебология*. 2015;9(4-2):1–52. Режим доступа: https://phlebology-sro.ru/upload/iblock/1bf/1_diagnostika_-lechenie-i-profilaktika-venoznykh-tromboembolicheskikh-oslozhneniy.pdf.
2. Селиверстов Е.И., Авакьянц И.П., Никишков А.С., Золотухин И.А. Эпидемиология хронических заболеваний вен. *Флебология*. 2016;10(1):35–43. http://doi.org/10.17116/flebo201610135-42.
3. Kvamme A.M., Costanzo C. Preventing Progression of Post-Thrombotic Syndrome for Patients Post-Deep Vein Thrombosis. *Medsurg Nurs*. 2015;24(1):27–34. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26306348.
4. Hügel U., Baumgartner I. Prevention of Postthrombotic Syndrom. *Praxis (Bern 1994)*. 2015;104(24):1329–35. (In German) http://doi.org/10.1024/1661-8157/a002195.
5. Шляхто Е.В., Конради А.О., Виллевальде С.В., Звартау Н.Э., Яковлев А.Н., Соловьева А.Е. и др. *Руководство по диагностике и лечению болезней системы кровообращения (БСК) в контексте пандемии COVID-19: клинические рекомендации*. М.: Российское кардиологическое общество; 2020. 36 с. Режим доступа: https://scardio.ru/content/Guidelines/ COVID-19.pdf.
6. Бойцов А.А., Шахматова О.О. *Поражение сердечно-сосудистой системы при коронавирусной инфекции. Профилактика осложнений, возможные последствия и дальнейшее лечение: клинические рекомендации*. М.: НМИЦ кардиологии; 2020. 54 с. Режим доступа: https://cardioweb.ru/files/covid19/CC3_ковид_для_сайта.pdf.
7. He L., Mäe M. A,, Muhl L., Sun Y., Pietilä R., Nahar K. et al. Pericyte-Specific Vascular Expression of SARS-CoV-2 Receptor ACE2 – Implications for Microvascular Inflammation and Hypercoagulopathy in COVID-19. *BioRxiv*. 2020;05.11.088500. https://doi.org/10.1101/2020.05.11.088500.
8. Бубнова М.Г., Аронов Д.М. COVID-19 и сердечно-сосудистые заболевания: от эпидемиологии до реабилитации. *Пульмонология*. 2020;30(5):688–699. https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-5-688-699.
9. Болдин Б.В., Родионов С.В., Богачев В.Ю. Туркин П.Ю. *Трофические язвы нижних конечностей в амбулаторно-поликлинической практике: методические рекомендации для студентов IV курса лечебного факультета*. М.: Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 2020. 30 с. Режим доступа: https://rsmu.ru/fileadmin/templates/DOC/Faculties/LF/fsurg2/algoritm_dignost/UP/3._UP_Troficheskie_rasstroi__stva_kozhi_nizhnikh_konechnostei__.pdf.
10. Шамов И.А. Геморрагический микротромбоваскулит. *Медицинская газета*. 2004;48:3–6. Режим доступа: http://www.rusmedserv.com/medgazeta/2004g/48/article_3032.html.
11. Садчиков Д.В., Долматова С.А., Вартанян Т.С. Влияние нефракционированного гепарина и

сулодексида на состояние системы гемостаза у больных, оперированных по поводу злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2008;4(3):46–51. Режим доступа: http://ssmj.ru/system/files/2008_03_046_051.pdf.

12. Кузнецов М.Р., Сапелкин С.В., Болдин Б.В., Леонтьев С.Г., Несходимов Л.А. Реканализация глубоких вен нижних конечностей как показатель эффективности лечения острого венозного тромбоза. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2016;22(3):82–87. Режим доступа: https://phlebodia.by/wp-content/uploads/2019/10/Rekanalizaciya_glubokih_ven_nizhnih_konechnostey.pdf.
13. Чуриков Д.А. *Ультразвуковая диагностика болезней вен*. 2-е изд. М.: Литтерра; 2015. 176 с. Режим доступа: https://rosmedlib.ru/book/ISBN9785423502355.html.
14. Каторкин С.Е. Оценка эффективности применения сулодексида в комплексном лечении пациентов с венозными трофическими язвами. *Флебология*. 2015;9(4):35–40. https://doi.org/10.17116/flebo20159435-41.
15. Бирюкова Е.В., Якубова Т.Р. Клинические возможности сулодексида в лечении диабетической нефропатии. *Эффективная фармакотерапия. Эндокринология*. 2014;(6):14–21. Режим доступа: https://umedp.ru/upload/iblock/8e6/8e6b4f3255d43a2ed5e542ce1c4cf2ca.pdf.
16. Schultz G., Mozingo D., Romanelli M., Claxton K. Wound Healing and TIME; New Concepts and Scientific Applications. *Wound Repair Regen*. 2005;13(4 Suppl):S1-S11. https://doi.org/10.1111/j.1067-1927.2005.1304S1.x.

REFERENCES

1. Bokeriya L.A., Zatevakhin I.I., Kirienko A.I., Andriyashkin A.V., Andriyashkin V.V., Arutyunov G.P. et al. Russian Clinical Guidelines for the Diagnosis, Treatment and Prevention of Venous Thromboembolic Complications (VTEC). *Flebologiya = Phlebology*. 2015;9(4-2):1–52. (In Russ.) Available at: https://phlebology-sro.ru/upload/iblock/1bf/1_diagnostika_-lechenie-i-profilaktika-venoznykh-tromboembolicheskikh-oslozhneniy.pdf.
2. Seliverstov E.I., Avak'yants I. P., Nikishkov A.S., Zolotukhin I.A. Epidemiology of Chronic Venous Disease. *Flebologiya = Phlebology*. 2016;10(1):35–43. (In Russ.) http://doi.org/10.17116/flebo201610135-42.
3. Kvamme A.M., Costanzo C. Preventing Progression of Post-Thrombotic Syndrome for Patients Post-Deep Vein Thrombosis. *Medsurg Nurs*. 2015;24(1):27–34. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26306348.
4. Hügel U., Baumgartner I. Prevention of Postthrombotic Syndrom. *Praxis (Bern 1994)*. 2015;104(24):1329–35. (In German) http://doi.org/10.1024/1661-8157/a002195.
5. Shlyakhto E.V., Konradi A.O., Villevalde S.V., Zvartau N.E., Yakovlev A.N., Solovyeva A.E. et al. *Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Circulatory System Diseases (CVD) in the Context of the COVID-19 Pandemic: Clinical Guidelines*. Moscow: Russian Society of Cardiology; 2020. 36 p. (In Russ.) Available at: https://scardio.ru/content/Guidelines/COVID-19.pdf.
6. Boytsov A.A., Shakhmatova O.O. *Damage to the Cardiovascular System in Coronavirus Infection. Prevention of Complications, Possible Consequences and further Treatment: Clinical Guidelines*. Moscow: National Medical Research Center of Cardiology; 2020. 54 p. (In Russ.) Available at: https://cardioweb.ru/files/covid19/CC3_ковид_для_сайта.pdf.
7. He L., Mäe M. A,, Muhl L., Sun Y., Pietilä R., Nahar K. et al. Pericyte-Specific Vascular Expression of SARS-CoV-2 Receptor ACE2 – Implications for Microvascular Inflammation and Hypercoagulopathy in COVID-19. *BioRxiv*. 2020;05.11.088500. https://doi.org/10.1101/2020.05.11.088500.
8. Bubnova M.G., Aronov D.M. COVID-19 and Cardiovascular Diseases: From Epidemiology to Rehabilitation. *Pul'monologiya = Pulmonology*. 2020;30(5):688–699. (In Russ.) https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-5-688-699.
9. Boldin B.V., Rodionov S.V., Bogachev V.Yu. Turkin P.Yu. *Trophic Ulcers of the Lower Extremities in Outpatient Practice: Guidelines for 4th Year Students of the Medical Faculty*. Moscow: N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; 2020. 30 p. (In Russ.) Available at: https://rsmu.ru/fileadmin/templates/DOC/Faculties/LF/fsurg2/algoritm_dignost/UP/3._UP_Troficheskie_rasstroi__stva_kozhi_nizhnikh_konechnostei__.pdf.

10. Shamov I.A. Hemorrhagic Microthrombovasculitis. *Meditsinskaya gazeta = Medical Newspaper*. 2004; 48:3–6. (In Russ.) Available at: http://www.rusmedserv.com/medgazeta/2004g/48/article_3032.html.
11. Sadchikov D.V., Dolmatova S.A., Vartanyan T.S. Influence of Unfractionated Heparin and Sulodexid on a Condition of Hemostasis System in Patients Operated in Occasion of Gastrointestinal Tract Cancer. *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal = Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2008;4(3): 46–51. (In Russ.) Available at: http://ssmj.ru/system/files/2008_03_046_051.pdf.
12. Kuznetsov M.R., Sapelkin S.V., Boldin B.V., Leontiev S.G., Neskhodimov L.A. Recanalization of Lower-Limb Deep Veins as an Index of Efficacy of Treatment for Acute Venous Thrombosis. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya = Angiology and Vascular Surgery*. 2016;22(3):82–87. (In Russ.) Available at: https://phlebodia.by/wp-content/uploads/2019/10/Rekanalizaciya_glubokih_ven_nizhnih_konechnostey.pdf.
13. Churikov D.A. *Ultrasound Diagnostics of Venous Diseases*. 2nd ed. Moscow: Litterra; 2015. 176 p. (In Russ.) Available at: https://rosmedlib.ru/book/ISBN9785423502355.html.
14. Katorkin S.E. Evaluation of the Effectiveness of the Use of Sulodexide in the Complex Treatment of Patients with Venous Trophic Ulcers. *Flebologiya = Phlebology*. 2015;9(4):35–40. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/flebo20159435-41.
15. Biryukova E.V., Yakubova T.R. Clinical Possibilities of Sulodexide in the Treatment of Diabetic Nephropathy. *Effektivnaya farmakoterapiya. Endokrinologiya = Effective Pharmacotherapy. Endocrinology*. 2014;(6):14–21. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/upload/iblock/8e6/8e6b4f3255d43a2ed5e542ce1c4cf2ca.pdf.
16. Schultz G., Mozingo D., Romanelli M., Claxton K. Wound Healing and TIME; New Concepts and Scientific Applications. *Wound Repair Regen*. 2005;13(4 Suppl):S1-S11. https://doi.org/10.1111/j.1067-1927.2005.1304S1.x.

Информация об авторах:
Зудин Алексей Михайлович, д.м.н., профессор кафедры госпитальной хирургии медицинского факультета, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8; заведующий подразделением сосудистой хирургии, Медицинский инженерно-научный центр академика А.Г. Гриценко; 121248, Россия, Москва, Кутузовский проспект, д. 5/3; dr.zudin@gmail.com
Шаповал Александр Сергеевич, врач-флеболог, Центральная поликлиника Литфонда, 125319, Россия, Москва, 1-я Аэропортовская ул., д. 5; dr.shapoval@bk.ru

Information about the authors:
Alexey M. Zudin, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Hospital Surgery, Faculty of Medicine, Peoples' Friendship University of Russia; 8, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; Head of the Department of Vascular Surgery, Academician A.G. Gritsenko Medical Engineering and Scientific Center; 5/3, Kutuzovskiy Ave., Moscow, 121248, Russia; dr.zudin@gmail.com
Alexander S. Shapoval, Phlebologist, Litfond Central Polyclinic; 5, 1st Aeroportovskaya St., Moscow, 125319, Russia; dr.shapoval@bk.ru

https://doi.org/10.21518/2307-1109-2021-11-1-51-57

BY-NC-ND

Обзорная статья / Review article

Пожилой пациент с фибрилляцией предсердий и коронарные риски

И.С. Явелов, ORCID: 0000-0003-2816-1183, yavelov@yahoo.com
Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины; 101000, Россия, Москва, Петроверигский пер., д. 10

Резюме

Частота выявления фибрилляции предсердий (ФП) и ишемической болезни сердца (ИБС) увеличивается с возрастом. Очевидно, это во многом обусловлено совпадением факторов риска возникновения и прогрессирования ФП и факторов риска возникновения и прогрессирования атеросклероза, в т. ч. коронарного. По имеющимся данным, антагонисты витамина К, необходимые для профилактики инсульта у больных с ФП, способны также предотвратить тромботические осложнения коронарного атеросклероза. Исследований, специально спланированных для сопоставления прямых пероральных антикоагулянтов (ПОАК) и антагонистов витамина К в профилактике коронарного тромбоза, проведено не было, однако анализ результатов рандомизированных контролируемых исследований ARISTOTLE, AUGUSTUS, PIONEER AF-PCI, REDUAL PCI, RE-LY и ROCKET AF указывает на то, что в целом ПОАК не уступают варфарину в возможности защиты больных с ФП от возникновения инфаркта миокарда и тромбоза стента. Соответственно, у стабильных больных с неклапанной ФП (не переносивших острый коронарный синдром в ближайший 1 год или плановое коронарное стентированием в ближайшие 6 мес.) они могут применяться в качестве монотерапии, без одновременного приема антиагрегантов. С учетом данных, полученных у больных с синусовым ритмом, недавно перенесших острый коронарный синдром, в рандомизированном контролируемом исследовании ATLAS-ACS 2, а также со стабильными атеросклеротическими заболеваниями в рандомизированном контролируемом исследовании COMPASS наибольшая доказательная база в профилактике коронарных осложнений накоплена с использованием ривароксабана. При этом результаты исследования COMPASS, а также анализ повседневной врачебной практики указывает на его дополнительные преимущества у больных с периферическим атеросклерозом.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, пероральные антикоагулянты, прямые пероральные антикоагулянты, апиксабан, дабигатрана этексилат, ривароксабан

Для цитирования: Явелов И.С. Пожилой пациент с фибрилляцией предсердий и коронарные риски. *Атеротромбоз.* 2021;11(1):51–57. https://doi.org/10.21518/2307-1109-2021-11-1-51-57.

Конфликт интересов: публикация подготовлена при поддержке АО «Байер» (PP-XAR-RU-0760-1). Это никак не повлияло на мнение автора.

Elderly patient with atrial fibrillation and coronary risks

Igor S. Yavelov, ORCID: 0000-0003-2816-1183, yavelov@yahoo.com
National Medical Research Center for Preventive Medicine; 10, Petroverigskiy Lane, Moscow, 101990, Russia

Abstract

The incidence of atrial fibrillation (AF) and coronary heart disease (CHD) increases with age. Obviously, this islargely due to the coincidence of risk factors for the occurrence and progression of AF and risk factors for the occurrence and progression of atherosclerosis, including coronary atherosclerosis. Vitamin K antagonists, which are necessary for stroke prevention in patients with AF, are also reported to be able to prevent thrombotic complications of coronary atherosclerosis. No studies specifically designed to compare direct oral anticoagulants (DOACs) and vitamin K antagonists in the prevention of coronary thrombosis have been conducted. However, analysis of the results of randomized controlled trials ARISTOTLE, AUGUSTUS, PIONEER AF-PCI, REDUAL PCI, RE-LY and ROCKET AF indicates that in general DOACs are not inferior to warfarin in the ability to protect patients with AF from myocardial infarction and stent thrombosis. Accordingly, in stable patients with non-valvular AF (who have not suffered an acute coronary syndrome in the next 1 year or planned coronary stenting in the next 6 months) they can be used as monotherapy, without simultaneous administration of antiaggregants. Taking into account the data obtained in patients with sinus rhythm who recently had acute coronary syndrome in the randomized controlled trial ATLAS-ACS 2, as well as with stable atherosclerotic disease in the randomized controlled trial COMPASS, the greatest evidence base in the prevention of coronary complications has been accumulated with rivaroxaban. At the same time, the results of the COMPASS study, as well as analysis of daily medical practice indicate its additional benefits in patients with peripheral atherosclerosis.

Keywords: atrial fibrillation, coronary heart disease, myocardial infarction, oral anticoagulants, direct oral anticoagulants, apixaban, dabigatran etexilate, rivaroxaban

© Явелов И.С., 2021

For citation: Yavelov I.S. Elderly patient with atrial fibrillation and coronary risks. *Aterotromboz = Atherothrombosis*. 2021;11(1):51–57. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2307-1109-2021-11-1-51-57.

Conflict of interest: This publication was prepared with the support of Bayer AG (PP-XAR-RU-0760-1). It did not affect the author opinion in any way.

ВВЕДЕНИЕ

Фибрилляция предсердий (ФП) – наиболее распространенный фактор риска кардиоэмболических осложнений, среди которых чаще всего встречается ишемический инсульт [1]. Однако тромбоэмболия – далеко не основная причина смерти больных с ФП. Так, по данным совокупного анализа баз данных 4 крупных рандомизированных контролируемых исследований ARISTOTLE, ENGAGE AF-TIMI 48, ROCKET AF и RE-LY, включавших в совокупности 71 683 больных, ишемический инсульт и системные (артериальные) тромбоэмболии при неклапанной ФП являлись причиной смерти только в 5,74% случаев, и чаще всего – в 46% случаев больные умирали от сердечных причин [2]. В качестве основной причины сердечной смерти отмечены внезапная или связанная с нарушением сердечного ритма сердечная недостаточность и инфаркт миокарда. При этом не исключено, что часть внезапных сердечных смертей может быть обусловлена первичной фибрилляцией желудочков у больных с острой ишемией миокарда.

ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ И ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА

Распространенность ФП увеличивается с возрастом и становится наиболее высокой у больных старше 70 лет. Аналогичная закономерность отмечается и для распространенности ИБС и заболеваемости ИМ, в т.ч. не распознанного в остром периоде заболевания [1, 3, 4]. Соответственно, очевидно: чем старше больной, тем чаще можно ожидать сочетания ФП и ИБС.

Наличие ФП сопряжено с повышенным риском возникновения ИМ. Так, по данным метаанализа 16 когортных исследований, опубликованных с 2006 по 2016 г. и включавших как минимум 500 стабильных больных, относительный риск (ОР) возникновения ИМ при наличии ФП составлял 1,54 ($p < 0,001$), и эта закономерность прослеживалась как при проспективном изучении, так и в ретроспективном анализе накопленных данных [5].

Очевидно, что связь наличия ФП с ИБС во многом обусловлена совпадением многих факторов риска возникновения и прогрессирования этих заболеваний (пожилой возраст, артериальная гипертензия, ожирение, сахарный диабет, хроническая болезнь почек, обструктивное апноэ сна). Характерно, что в состав шкалы CHA_2DS_2-VASc, традиционно применяемой для оценки риска инсульта при неклапанной ФП и определения показаний к использованию антикоагулянтов для его профилактики, входят признаки, связанные с возникновением и прогрессированием атеросклероза (пожилой и старческий возраст, артериальная гипертензия, сахарный диабет, атеросклеротическое сосудистое заболевание). В итоге не удивительно, что сумма баллов по шкале CHA_2DS_2-VASc предсказывает наличие атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний. Так, сумма баллов по шкале CHA_2DS_2-VASc была связана с тяжестью коронарного атеросклероза, оцененного по шкале Gensini у 2 976 больных с подозрением на ИБС [6]. У 900 больных без ФП сумма баллов по шкалы $CHADS_2$ и CHA_2DS_2-VASc только немного уступала шкалам ASCVD и SCORE в оценке риска возникновения ИБС, ишемического инсульта, выявления каротидного атеросклероза или атеросклероза артерий нижних конечностей в ближайшие 7 ± 4 года [7]. При анализе

базы данных страховой компании US MarketScan у 77 752 больных в возрасте 45 лет и старше с ФП и атеросклеротическим сердечно-сосудистым заболеванием или наличием как минимум 3 факторов риска атеросклероза, получавших пероральные антикоагулянты в 63,9% случаев, частота сердечно-сосудистой смерти, инсульта и инфаркта миокарда за 4 года прогрессивно нарастала по мере увеличения суммы баллов по шкале CHA_2DS_2-VASc [8]. Все это указывает на то, что больной с неклапанной ФП с большой суммой баллов по шкале CHA_2DS_2-VASc находится не только в группе риска возникновения инсульта, но и коронарных осложнений прогрессирующего атеросклероза.

Для оценки риска крупных сердечно-сосудистых осложнений (сердечно-сосудистая смерть, ИМ или реваскуляризация миокарда) у больных с неклапанной ФП предложена шкала 2MACE, разработанная в группе больных, получавших антагонисты витамина К (*табл. 1*) [9].

ТАБЛИЦА 1. Шкала оценки риска крупных сердечно-сосудистых осложнений (сердечно-сосудистая смерть, ИМ или реваскуляризация миокарда) у больных с неклапанной ФП, получающих антагонисты витамина К [9]
TABLE 1. Risk scale for major cardiovascular complications (cardiovascular death, MI or myocardial revascularization) in patients with non-valvular AF receiving vitamin K antagonists [9]

Фактор риска	Число баллов
Возраст ≥75 лет	2
Метаболический синдром (основной критерий – окружность талии >80 см у женщин и >94 см у мужчин)	2
ИМ/коронарная реваскуляризация в анамнезе	1
ХСН с ФВ ЛЖ ≤ 40%	1
Инсульт/ТИА в анамнезе	1

Примечания: С-статистика 0,79 ($p < 0,001$) и 0,66 ($p < 0,001$) при внешней валидации; ОР сердечно-сосудистых осложнений 1,61 ($p < 0,001$) на каждый дополнительный балл; при сумме баллов ≥ 3 ОР сердечно-сосудистых осложнений 3,92 ($p < 0,001$).

АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ И КОРОНАРНЫЙ ТРОМБОЗ

Согласно накопленным фактам варфарин при целевом МНО от 2 до 3 не хуже, чем ацетилсалициловая кислота, защищает больных от коронарного тромбоза [10–12]. Соответственно, при стабильной ИБС у больных с ФП антагонист витамина К может использоваться в виде монотерапии, обеспечивая надлежащую защиту больного и от кардиоэмболических осложнения, и от коронарного тромбоза [1]. При этом в период высокого риска коронарного тромбоза (в первый год после острого коронарного синдрома или в первые 6 мес. после планового коронарного стентирования) используется сочетание перорального антикоагулянта с одним или – недолго – двумя антиагрегантами [1].

В рандомизированных контролируемых исследованиях ARISTOTLE, ROCKET AF и RE-LY по сопоставлению прямых пероральных антикоагулянтов и варфарина у больных с неклапанной фибрилляций предсердий доля больных с ИБС составляла около 30%, доля перенесших ИМ – около 15% [13–15]. При этом сердечно-сосудистые факторы риска, указывающие как на повышенную вероятность инсульта, так и коронарных осложнений, чаще всего отмечались в исследовании ROCKET AF (*табл. 2*).

В исследовании ROCKET AF статистически значимых различий между группами ривароксабана и варфарина по частоте развившихся в ходе изучения ИМ и случаев нестабильной стенокардии не было [15]. Не отмечалось также различий между группами ривароксабана и варфарина по сумме случаев сердечно-сосудистой смерти, ИМ или нестабильной

ТАБЛИЦА 2. Сердечно-сосудистые факторы риска в рандомизированных контролируемых исследованиях по сопоставлению прямых пероральных антикоагулянтов и варфарина у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий
TABLE 2. Cardiovascular risk factors in randomized controlled trials comparing direct oral anticoagulants and warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation

	RE-LY [11]	ROCKET AF [12]	ARISTOTLE [10]
Возраст (лет)	72 (средний)	73 (медиана)	70 (медиана)
Возраст >75 лет (%)	39	43	31
Мужчин (%)	64	60	65
Средняя сумма баллов по шкале CHADS2	2,1	3,5	2,1
Застойная сердечная недостаточность (%)	32	63	36
Артериальная гипертония (%)	79	90	88
Сахарный диабет (%)	23	40	25
Инсульт/ТИА в анамнезе (%)	20	55	19
ИМ в анамнезе (%)	17	17	15

стенокардии в анализе у больных с наличием и отсутствием ИМ в анамнезе [16].

Не было статистически значимых различий по частоте ИМ и при сопоставлении апиксабана с варфарином в исследовании ARISTOTLE [13]. В исследовании RE-LY отмечалась тенденция к большей частоте ИМ в группах дабигатрана этексилата (при сравнении с варфарином – 2 дополнительных случая на каждую 1 000 леченых в год), однако она не зависела от наличия или отсутствия ИМ в анамнезе, и большинство событий возникали в период продленного наблюдения после прекращения приема дабигатрана [14, 17, 18].

При совокупном анализе 4 крупных РКИ по сопоставлению эффективности и безопасности прямых пероральных антикоагулянтов и варфарина в профилактике инсульта и системных (артериальных) тромбоэмболий при неклапанной ФП различий по частоте ИМ, развившихся во время лечения, отмечено не было (ОР 0,97; p = 0,77) [19].

У больных с неклапанной ФП, подвергнутых коронарному стентированию (и, соответственно, имеющих несомненные клинические проявления коронарного атеросклероза), при применении ривароксабана в уменьшенной по сравнению с исследованием ROCKET AF дозе (15 мг 1 раз в сутки, у больных с клиренсом креатинина 30–49 мл/мин – 10 мг 1 раз в сутки) в сочетании с блокатором $P2Y_{12}$ тромбоцитов (в основном клопидогрелом) не было статистически значимых различий по частоте коронарных осложнений по сравнению с сочетанием варфарина, блокатора $P2Y_{12}$ тромбоцитов (в основном клопидогрелом) и ацетилсалициловой кислотой [20]. Аналогичный результат получен в исследовании REDUAL PCI при использовании дабигатрана этексилата, а также в исследовании AUGUSTUS при прямом сопоставлении апиксабана и варфарина в сочетании с одним или двумя антиагрегантами [21, 22].

Таким образом, хотя ни одно из указанных РКИ не было предназначено для сопоставления частоты «коронарных» осложнений при применении пероральных антикоагулянтов у больных с неклапанной ФП, в целом накопленные факты указывают на возможность применения прямых пероральных антикоагулянтов вместо антагонистов витамина К при сочетании неклапанной ФП с различными формами ИБС без снижения

эффективности по защите больных от коронарного тромбоза.

В более широкой перспективе ряд метаанализов рандомизированных клинических исследований прямых пероральных антикоагулянтов при различных показаниях к применению показал, что снижение риска коронарных осложнений по сравнению с группами контроля продемонстрировано только для ривароксабана. Эта закономерность отмечена:

- при метаанализе 7 РКИ, включавших в совокупности 44 110 больных, при учете суммы случаев ИМ или острого коронарного синдрома (нестабильная стенокардия, ИМ или сердечная смерть) и применении в группах контроля плацебо, ацетилсалициловой кислоты, варфарина, нефракционированного гепарина, эноксапарина [23];
- при метаанализе 9 РКИ, включавших в совокупности 52 279 больных, при возникновения острого коронарного синдрома и применении в группах контроля плацебо, антагонистов витамина К, эноксапарина [24];
- при метаанализе 9 РКИ, включавших в совокупности 53 827 больных, при возникновении острого коронарного синдрома и применении в группах контроля плацебо, варфарина, эноксапарина [25].

Не меньшая, чем у варфарина, эффективность ривароксабана в предупреждении коронарного тромбоза у больных с ФП была подтверждена и при анализе повседневной врачебной практики. Так, анализ базы данных страховой компании US MarketScan у 8 303 больных в возрасте в среднем 74 года с неклапанной фибрилляцией предсердий в сочетании с ИБС и/или периферическим атеросклерозом показал, что применение ривароксабана в стандартной дозе для профилактики кардиоэмболических осложнений (20 мг 1 раз в сутки, при клиренсе креатинина 30–49 мл/мин – 15 мг 1 раз в сутки) по сравнению с варфарином сопровождалось снижением риска крупных тромботических событий (ишемический инсульт, ИМ или ампутация/реваскуляризация нижних конечностей) на 32% (ОР 0,68 при 95% границах доверительного интервала 0,50–0,92) [26]. Эти результаты перекликаются с результатами РКИ COMPASS, где аналогичный эффект отмечался у больных с синусовым ритмом при добавлении более низкой дозы ривароксабана к ацетилсалициловой кислоте, что в целом свидетельствует в пользу его преимущества у больных не только с коронарным, но и с периферическим атеросклерозом.

Дополнительные данные об эффективности ривароксабана в профилактике коронарного тромбоза получены у больных с синусовым ритмом при использовании более низких доз этого лекарственного средства. Так, в исследовании ATLAS-ACS 2 добавление очень низкой дозы ривароксабана (2,5 мг или 5 мг 2 раза в сутки[1]) к сочетанию ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела у больных острым коронарным синдромом позволило уменьшить риск возникновения ИМ и тромбоза стента, а у больных со стабильной ИБС в исследовании COMPASS ривароксабан в дозе 5 мг 2 раза в сутки[1] не уступал ацетилсалициловой кислоте в профилактике ИМ и совокупности осложнений, потенциально связанных с ИБС (ИМ, смерть от ИБС, внезапная смерть, успешная реанимация после остановки сердца или нестабильная стенокардия) [27, 28].

При этом не исключено, что положительное влияние ривароксабана на частоту осложнений коронарного атеросклероза выходит за рамки его антикоагулянтного эффекта. Так, при повторной коронарной ангиографии через 52 нед. у 97 больных с неклапанной ФП, рандомизированных к приему ривароксабана в дозе 20 мг 1 раз в сутки или варфарина, на ривароксабане отмечено меньшее увеличение объема фиброзной атеросклеротической бляшки [29].

[1] Доза ривароксабана 5 мг 2 раза в сутки не одобрена к клиническому применению.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Больные с неклапанной фибрилляцией предсердий чаще всего умирают от сердечных причин, не связанных с наличием инсульта или кардиоэмболических осложнений. У больных пожилого и старческого возраста фибрилляция предсердий нередко сочетается с наличием коронарного атеросклероза и клиническими проявлениями ИБС. Соответственно, в этих случаях необходимо обеспечить защиту больного не только от кардиоэмболических осложнений, но и от коронарного тромбоза. Согласно накопленным фактам, в решении последней задачи прямые пероральные антикоагулянты не уступают антагонистам витамина К и у стабильных больных, не переносивших острый коронарный синдром в ближайший 1 год или плановое коронарное стентирование в ближайшие 6 мес., могут использоваться в качестве монотерапии. Наибольшая доказательная база по эффективности защиты от осложнений коронарного атеросклероза накоплена в клинических исследованиях с использованием ривароксабана, что делает его особенно привлекательным у больных с сочетанием ФП и высоким атеротромботическим риском.

Поступила / Received 17.05.2021
Поступила после рецензирования / Revised 31.05.2021
Принята в печать / Accepted 31.05.2021

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Hindricks G., Potpara T., Dagres N., Arbelo E., Bax J.J., Blomström-Lundqvist C. et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation. Developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2021;42:373–498. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612.
2. Gómez-Outes A., Lagunar-Ruíz J., Terleira-Fernández A.-I., Calvo-Rojas G., Suárez-Gea M.L., Vargas-Castrillón E. Causes of Death in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation. *JACC*. 2016;68:2508–2521. http://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.09.944.
3. Virani S.S., Alonso A., Aparicio H.J., Bittencourt M .S., Callaway C.W., Carson A.P. et al. Heart Disease and Stroke Statistics – 2021 Update. A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2021;143:e254-e743. https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000950.
4. de Torbal A., Boersma E., Kors J.A., van Herpen G., Deckers J.W., van der Kuip D.A. et al. Incidence of recognized and unrecognized myocardial infarction in men and women aged 55 and older: the Rotterdam Study. *Eur Heart J.* 2006;27:729–736. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi707.
5. Ruddox V., Sandven I., Munkhaugen J., Skattebu J., Edvardsen T., Otterstad J.E. Atrial fibrillation and the risk for myocardial infarction, all-cause mortality and heart failure: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2017;24(14):1555–1566. https://doi.org/10.1177/2047487317715769.
6. Modi R., Patted S.V., Halkati P.C., Porwal S., Ambar S., Prasad M.R. et al. CHA_2DS_2-VASc-HSF score – New predictor of severity of coronary artery disease in 2976 patients. *Int J Cardiol*. 2017;228:1002–1006. http://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.10.093.
7. Barkas F., Liberopoulos E., Klouras E, Liontos A., Liamis G., Elisaf M. Correlation between the $CHADS_2$, CHA_2DS_2-VASC scores and the incidence of cardiovascular disease in individuals without atrial fibrilation and their comparison with hellenic score and ASCVD risk. *Atherosclerosis*. 2017;263:E173. https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2017.06.553.
8. Miao B., Hernandez A.V., Roman Y.M., Alberts M.J., Coleman C.I., Baker W.L. Four-year incidence of major adverse cardiovascular events in patients with atherosclerosis and atrial fibrillation. *Clin Cardiol*. 2020;43(5):524–531. https://doi.org/10.1002/clc.23344.
9. Pastori D., Farcomeni A., Poli D., Antonucci E., Angelico F., Del Ben M. et al. Cardiovascular risk stratification in patients with non-valvular atrial fibrillation: the 2MACE score. *Intern Emerg Med*. 2016;11:199–204. https://doi.org/10.1007/s11739-015-1326-1.
10. Anand S.S., Yusuf S. Oral anticoagulant Therapy in Patients With Coronary Artery Disease. A Meta-Analysis. *JAMA*. 1999;282(21):2058–2067. https://doi.org/10.1001/jama.282.21.2058.
11. van Es R.F., Jonker J.J. C., Verheugt F.W. A, Deckers J.W., Grobbee D.E. Aspirin and coumadin after acute coronary syndromes (the ASPECT-2 study): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002;360(9327):109–113. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)09409-6.
12. Hurlen M., Abdelnoor M., Smith P., Erikssen J., Arnesen H. Warfarin, Aspirin, or Both After Myocardial

Infarction. *N Engl J Med*. 2002;347:969–974. https://doi.org/10.1056/NEJMoa020496.
13. Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J., Lopes R.D., Hylek E.M., Hanna M. et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:981–992. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1107039.
14. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Eikelboom J., Oldgren J., Parekh A. et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361:1139–1351. https://doi.org/10.1056/NEJMoa0905561.
15. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J., Pan G., Singer D.E., Hacke W. et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:883–891. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1009638.
16. Mahaffey K.W., Stevens S.R., White H.D., Nessel C.C., Goodman S.G. Piccini J.P. Ischaemic cardiac outcomes in patients with atrial fibrillation treated with vitamin K antagonism or factor Xa inhibition: results from the ROCKET AF trial. *Eur Heart J*. 2014;35(4):233–241. https://doi.org/10.1093/eurheartj/eht428.
17. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S., Reilly P.A., Wallentin L. Newly Identified Events in the RE-LY Trial. *N Engl J Med*. 2010;363:1875–1876. https://doi.org/10.1056/NEJMc1007378.
18. Hohnloser S.H., Oldgren J., Yang S., Wallentin L., Ezekowitz M., Reilly P. et al. Myocardial Ischemic Events in Patients With Atrial Fibrillation Treated With Dabigatran or Warfarin in the RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) Trial. *Circulation*. 2012;125:669–676. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.055970.
19. Ruff C.T., Giugliano R.P., Braunwald E., Hoffman E.B., Deenadayalu N., Ezekowitz M.D. et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fi brillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2014;383:955–962. http://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62343-0.
20. Gibson C.M., Mehran R., Bode C., Halperin J., Verheugt F.W., Wildgoose P. et al. Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI. *N Engl J Med*. 2016;375:2423–2434. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611594.
21. Cannon C.P., Bhatt D.L., Oldgren J., Lip G.Y. H., Ellis S.G., Kimura T. et al. Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2017;377:1513–1524. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1708454.
22. Lopes R.D., Heizer G., Aronson R., Vora A.N., Massaro T., Mehran R. et al. Antithrombotic Therapy after Acute Coronary Syndrome or PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2019;380:1509–1524. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1817083.
23. Mak K.-H. Coronary and mortality risk of novel oral antithrombotic agents: a meta-analysis oflarge randomised trials. *BMJ Open*. 2012;2(5):e001592. https://doi.org/10.1136/bmjopen-2012-001592.
24. Loke Y.K., Pradhan S., Yeong J.K.-Y., Kwok C.S. Comparative coronary risks of apixaban, rivaroxaban and dabigatran: a meta-analysis and adjusted indirect comparison. *Br J Clin Pharmacol*. 2014;78(4):707–717. https://doi.org/10.1111/bcp.12376.
25. Chatterjee S., Sharma A., Uchino K., Biondi-Zoccai G., Lichstein E., Mukherjee D. Rivaroxaban and risk of myocardial infarction: insights from a meta-analysis and trial sequential analysis of randomized clinical trials. *Coron Artery Dis*. 2013;24(8):628–635. https://doi.org/10.1097/MCA.0000000000000031.
26. Coleman C.I., Baker W.L., Meinecke A.-K., Eriksson D., Martinez B.K., Bunz T.J., Alberts M.J. Effectiveness and safety of rivaroxaban vs. warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and coronary or peripheral artery disease. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother. 2020;6(3):159–166. https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvz047.
27. Mega J.L., Braunwald E., Wiviott S.D., Bassand J.P., Bhatt D.L., Bode C. et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2012;366:9–19. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1112277.
28. Eikelboom J.W., Connolly S.J., Bosch J., Dagenais G.R., Hart R.G., Shestakovska O. et al. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017;377:1319–1330. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1709118.
29. Lee J., Nakanishi R., Li D., Shaikh K., Shekar C., Osawa K., Nezarat N. et al. Randomized trial of rivaroxaban versus warfarin in the evaluation of progression of coronary atherosclerosis. *Am Heart J*. 2018;206:127–130. https://doi.org/10.1016/j.ahj.2018.08.007.

Информация об авторе:
Явелов Игорь Семенович, д.м.н., руководитель отдела фундаментальных и клинических проблем тромбоза при неинфекционных заболеваниях, Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины; 101000, Россия, Москва, Петроверигский пер., д. 10; yavelov@yahoo.com

Information about the author:
Igor S. Yavelov, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher, Department of Clinical Cardiology and Molecular Genetics, National Medical Research Center for Preventive Medicine; 10, Petroverigskiy Lane, Moscow, 101990, Russia; yavelov@yahoo.com

https://doi.org/10.21518/2307-1109-2021-11-1-58-66

BY-NC-ND

Обзорная статья / Review article

Антикоагулянты и антиагреганты в эпоху COVID-19

А.Д. Эрлих, ORCID: 0000-0003-0607-2673, alexeyerlikh@gmail.com
Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117513, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1
Городская клиническая больница №29 имени Н.Э. Баумана; 123001, Россия, Москва, Госпитальная площадь, д. 2

Резюме

Представлен обзор последних научных данных и основных положений клинических руководств по использованию антикоагулянтов и антиагрегантов у пациентов с COVID-19. Отдельная часть работы фокусируется на использовании прасугрела у этой группы пациентов. Основной тенденцией в использовании антикоагулянтов для профилактики венозных тромбоэмболий при COVID-19-инфекции можно считать снижение медикаментозной активности. Так, эксперты Американского гематологического общества предлагают для тромбопрофилактики у госпитализированных пациентов использовать низкие дозы пероральных или парентеральных антикоагулянтов, предпочтя их промежуточным или высоким дозам. Практически все эксперты сходятся во мнении, что в клинической практике следует избегать профилактического использования антикоагулянтов у пациентов с COVID-19, находящихся на амбулаторном лечении (независимо, было ли оно выбрано изначальной тактикой или стало продолжением стационарного лечения). Принципы использования при COVID-19 антикоагулянтов с лечебной целью должны быть основаны на уже существующих клинических руководствах по тем заболеваниям, из-за которых антикоагулянты должны использоваться (фибрилляция предсердий, венозный тромбоз или тромбоэмболия, наличие механических клапанов и проч.). Использование антиагрегантов у пациентов с COVID-19 вне их зарегистрированных показаний в настоящее время продолжает изучаться в нескольких клинических исследованиях. При этом в рамках двойной антиагрегантной терапии после чрескожного коронарного вмешательства при COVID-19 желательно продолжать это лечение, не отменяя любой из его компонентов без особых показаний. Это же касается и использования прасугрела, который остается одним из первых рекомендованных к использованию мощных ингибиторов P2Y12.

Ключевые слова: COVID-19, острый коронарный синдром, прасугрел, антикоагулянт, антиагрегант, венозные тромбоэмболии, тромбоз

Для цитирования: Эрлих А.Д. Антикоагулянты и антиагреганты в эпоху COVID-19. *Атеротромбоз.* 2021;11(1):58–66. https://doi.org/10.21518/2307-1109-2021-11-1-58-66.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Anticoagulants and antiaggregants in the COVID-19 era

Alexey D. Erlikh, ORCID: 0000-0003-0607-2673, alexeyerlikh@gmail.com
Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117513, Russia
Bauman Citi Clinical Hospital №29; 2, Gospitalnaya Square, Moscow, 123001, Russia

Abstract

Review of thelatest scientific data and the main provisions of clinical guidelines on the use of anticoagulants and antiaggregants in patients with COVID-19 is presented. A separate part of the paper focuses on the use of prasugrel in this group of patients. The main trend in the use of anticoagulants for the prevention of venous thromboembolism in COVID-19 infection can be considered as a decrease in drug activity. Thus, the experts of the American Hematological Society suggest usinglow doses of oral or parenteral anticoagulants for thromboprophylaxis in hospitalized patients, preferring them to intermediate or high doses. Virtually all experts agree that prophylactic anticoagulant use should be avoided in clinical practice in patients with COVID-19 who are on outpatient treatment (whether it was chosen as an initial tactic or was a continuation of inpatient treatment). The principles for the therapeutic use of anticoagulants in COVID-19 should be based on already existing clinical guidelines for the conditions that require anticoagulants (atrial fibrillation, venous thrombosis or thromboembolism, presence of mechanical valves, etc.). The use of antiaggregants in patients with COVID-19 outside their registered indications is currently continuing to be studied in several clinical trials. That said, as part of dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention for COVID-19, it is advisable to continue this treatment without cancelling any of its components without a specific indication. The same is true for prasugrel, which remains one of the first recommended potent P2Y12 inhibitors.

Keywords: COVID-19, acute coronary syndrome, prasugrel, anticoagulant, antiaggregant, venous thromboembolism, thrombosis

For citation: Erlikh A.D. Anticoagulants and antiaggregants in the COVID-19 era. *Aterotromboz = Atherothrombosis*. 2020;11(1):58–66. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2307-1109-2021-11-1-58-66.

Conflict of interest: the author declares no conflict of interest.

© Эрлих А.Д., 2021

ВВЕДЕНИЕ

Продолжающаяся с начала 2020 г. пандемия коронавирусной инфекции (COVID-19) в своем начале вызывала много вопросов, касающихся патогенеза, вероятностей осложнений, особенностей лечения. Спустя почти два года какие-то из этих вопросов уже закрыты, какие-то по-прежнему остаются без ответа. Важной особенностью COVID-19, которая широко обсуждается медицинским и научным сообществом, является вовлеченность в инфекционный процесс механизмов тромбообразования [1].

Среди сохраняющихся вопросов можно выделить те, которые касаются инкорпорирования традиционного и привычного использования антикоагулянтов и антиагрегантов в лечение пациентов с COVID-19. Эти вопросы касаются довольно широкого круга пациентов с хронической ишемической болезнью сердца, острым коронарным синдромом (ОКС), фибрилляцией предсердий, венозным тромбозом и тромбоэмболией, а также многих других, которые нуждаются в продленном или пожизненном использовании антикоагулянтов и/или антиагрегантов.

В настоящем материале будут изложены некоторые общие вопросы антитромботического лечения у пациентов с COVID-19, и особое внимание будет уделено использованию у этих пациентов прасугрела – важного антиагрегантного препарата, пока еще мало изученного в рамках проблемы «пандемия COVID-19».

ОБЩИЕ ВОПРОСЫ ТРОМБООБРАЗОВАНИЯ ПРИ COVID-19

Принято считать, что повышенная напряженность процессов тромбообразования при COVID-19 может быть обусловлена передачей провоспалительных сигналов через рецепторы к ангиотензину II (с ними взаимодействует вирус SARS-CoV-2), которые способствуют высвобождению на поверхности клеток гликопротеинового тканевого фактора – рецептора для фактора свертывания крови VII [2, 3]. Этот эффект развивается в ответ на повреждение и воспаление в разных типах клеток, включая эндотелиальные, альвеолярные эпителиальные клетки, фибробласты и клетки врожденного иммунитета (например, макрофаги и нейтрофилы), в результате чего инициируется внешний путь коагуляции, что в итоге приводит к образованию тромбина из циркулирующего протромбина [4].

Активность синтеза и экспрессии тканевого фактора, а значит и тромботической активности, в ответ на воспалительные сигналы может быть неодинаковой у разных людей. Показано, что повышенный синтез ТФ, в частности из клеток эндотелия и воспалительных клеток, может наблюдаться у пациентов с метаболическим синдромом (артериальной гипертонией, сахарным диабетом, избыточной массой тела) [5], что способствует избыточной коагулопатии, нередко наблюдаемой у этой категории пациентов. Хорошо известно, что наличие ожирения связано с более тяжелым течением COVID-19 [6, 7], что, вероятно, вызвано избыточной экспрессией ТФ на фоне воспаления/повреждения и, как следствие, повышенным риском тромбоза у этих пациентов.

Вовлеченным в избыточную тромботическую активность при COVID-19 оказывается также и тромбоцитарное звено гемостаза. Повышенное образование тромбина закономерно инициирует активацию тромбоцитов, их агрегацию и, как следствие,– секрецию ими провоспалительных и прочих агентов (например, тромбоксана А2), которые дополнительно стимулируют процессы тромбообразования [8]. Важные для гемостаза в норме, в патологических обстоятельствах эти реакции тромбоцитов могут способствовать процессам тромбовоспаления [9].

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО АНТИТРОМБОТИЧЕСКОМУ ЛЕЧЕНИЮ ПРИ COVID-19

В настоящее время существует несколько клинических руководств различных научных

медицинских сообществ, касающихся особенностей использования антикоагулянтов и антиагрегантов при COVID-19.

Одним из самых последних подобных документов являются руководства Американского национального института здоровья, выпущенные в феврале 2021 г.[1] Ниже приведены основные их положения:

Лабораторное тестирование:

- для амбулаторных пациентов с COVID-19 в настоящее время нет данных, подтверждающих необходимость определения маркеров коагуляции (например, D-димера, протромбинового времени, числа тромбоцитов, фибриногена и проч.);
- в стационаре пациентам с COVID-19 обычно измеряются показатели свертывания крови, хотя в настоящее время недостаточно данных, чтобы рекомендовать выполнение этих исследований или отказ от них для принятия медицинских решений.

Хроническая антикоагулянтная и антитромбоцитарная терапия:

- пациенты, получающие антикоагулянтную или антитромбоцитарную терапию по поводу основного заболевания, должны продолжать принимать эти препараты и после того, как у них диагностировали COVID-19.

Профилактика и скрининг венозных тромбоэмболий (ВТЭ):

- амбулаторным пациентам с COVID-19 не следует начинать прием антикоагулянтов и антитромбоцитарную терапию для профилактики ВТЭ или артериального тромбоза, если у пациента нет других показаний для лечения или он не участвует в клинических исследованиях;
- госпитализированные взрослые (небеременные) пациенты с COVID-19 должны получать профилактическую дозу антикоагулянтов. Антитромботическую терапию не следует использовать для предотвращения артериального тромбоза вне обычных подходов к лечению у пациентов без COVID-19;
- в настоящее время недостаточно данных для того, чтобы рекомендовать использование тромболитиков или антикоагулянтов в дозах выше профилактических для профилактики ВТЭ у госпитализированных пациентов с COVID-19 вне клинических исследований;
- обычно не следует продолжать прием антикоагулянтов для профилактики ВТЭ после выписки пациентов с COVID-19 из стационара. Продолжение антикоагуляции для профилактики ВТЭ после выписки из больницы может быть рассмотрено для пациентов с низким риском кровотечения и высоким риском ВТЭ в соответствии с протоколами для пациентов без COVID-19;
- в настоящее время недостаточно данных для того, чтобы рекомендовать использовать рутинный скрининг для выявления тромбоза глубоких вен у пациентов с COVID-19 без признаков или симптомов ВТЭ, независимо от значения маркеров коагуляции;
- для госпитализированных пациентов с COVID-19, у которых наблюдается быстрое ухудшение легочной, сердечной или неврологической функции или внезапная локальная потеря периферической перфузии, следует оценить возможность тромбоэмболии.

Лечебная антикоагуляция:

- если диагностическая визуализация невозможна, пациентов с COVID-19, у которых возникло эпизодическое тромбоэмболическое событие или у которых имеется высокая степень подозрения на тромбоэмболическое заболевание, следует лечить с помощью терапевтических доз антикоагулянтов;
- пациенты с COVID-19, которым требуется экстракорпоральная мембранная оксигенация, или постоянная заместительная почечная терапия, или у которых есть тромбоз катетеров или экстракорпоральных фильтров,

[1] Antithrombotic Therapy in Patients With COVID-19. Available at: https://covid19treatmentguidelines.nih.gov/antithrombotic-therapy.

должны получать антитромботическое лечение в соответствии со стандартными протоколами для пациентов без COVID-19.

По-прежнему ведутся клинические споры относительно дозы антикоагулянта для профилактики ВТЭ, связанных с COVID-19. Довольно распространено мнение, что из-за высокого тромботического риска у многих госпитализированных пациентов использование обычной профилактической дозы антикоагулянта может быть недостаточным и требуется бо́льшая доза.

Этому вопросу посвящены основные положения последнего Клинического руководства Американского общества гематологов по использованию антикоагулянтов для тромбопрофилактики, которое было опубликовано в марте 2021 г. [10]:

- антикоагулянтную терапию в профилактических дозах (вместо доз средней интенсивности или лечебных) предлагается использовать у пациентов в тяжелом состоянии (с респираторной или сердечно-сосудистой недостаточностью, требующих лечения в отделениях интенсивной терапии), связанным с COVID-19, у которых нет подозреваемой или подтвержденной ВТЭ;
- антикоагулянтную терапию в профилактических дозах (вместо доз средней интенсивности или лечебных) предлагается использовать у пациентов с острым течением COVID-19, требующих госпитализации, у которых нет подозреваемых или подтвержденных ВТЭ.

Таким образом, можно видеть, что современные подходы к тромбопрофилактике при COVID-19 почти не оставляют места так называемым промежуточным и высоким дозам антикоагулянтов, отдавая предпочтение использованию низких, так называемых профилактических, доз. При этом авторы рекомендаций отмечают, что вопрос пока остается открытым, так как продолжаются клинические исследования на эту тему. Кроме того, они указывают, что принятие решения о дозе профилактического антикоагулянта должно быть индивидуализировано и должно основываться на соотношении риска ВТЭ и риска кровотечений. Для пациентов, продолжающих лечение дома, рутинная профилактическая антикоагуляция вообще не требуется, но ее использование также может быть рассмотрено у отдельных категорий пациентов с очень высоким риском ВТЭ.

АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЕ И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЕ ДЕЙСТВИЕ АНТИАГРЕГАНТОВ

Как уже отмечалось выше, тромбоцитарное звено гемостаза также играет роль в регулировании реакции организма на инфекционный процесс. Известно, что тромбоциты также обладают противовоспалительным потенциалом, регулируя функции макрофагов, Т-клеток [11]. Эти знания дают основание предполагать, что именно у пациентов с инфекционным заболеванием антиагреганты могут играть дополнительную важную роль. Хотя антиагреганты и являются ключевыми препаратами для лечения и профилактики артериальных тромбозов, их роль в профилактике ВТЭ очевидна. Говоря о COVID-19 и высоком риске ВТЭ, при этом надо отметить, что есть доказательства пользы антитромбоцитарного лечения для профилактики ВТЭ. Так, в исследованиях WARFASA [12], ASPIRE [13] и INSPIRE [14] было показано, что использование ацетилсалициловой кислоты (АСК) связано с снижением риска развития ВТЭ-осложнений.

Кроме того, имеются доказательства косвенной противовоспалительной роли антиагрегантов, блокирующих P2Y12 рецепторы тромбоцитов. Есть данные о том, что терапия клопидогрелом может улучшить исходы у пациентов, госпитализированных с пневмонией. Так, ретроспективное когортное исследование, в котором изучалось влияние антитромбоцитарной терапии на частоту и тяжесть внебольничной пневмонии, выявило тенденцию

к уменьшению количества случаев искусственной вентиляции легких и смертности на фоне приема клопидогрела [15]. В субанализе исследования PLATO было показано, что использование тикагрелора по сравнению с клопидогрелом было связано со значимо меньшей смертностью у пациентов с последующими легочными инфекционными заболеваниями и сепсисом [16]. Механизм противовоспалительного действия тикагрелора, вероятно, может быть связан с его возможностью снижать уровень интерлейкина-6, а также число связанных с тромбоцитами лейкоцитов. В исследовании было показано, что у пациентов с пневмонией, которые получали тикагрелор, отмечалась тенденция к лучшим результатам функциональных легочных тестов, а также им требовалось меньше дополнительного кислорода [17].

Действие прасугрела, который, как и клопидогрел, является тиенопиридиновым ингибитором P2Y12 рецепторов тромбоцитов, также может быть связано как с улучшением функции эндотелия, так и улучшением показателей маркеров воспаления [18]. Важно, что по этому действию прасугрел в чем-то лучше или по крайней мере не хуже клопидогрела. В экспериментальном исследовании использование прасугрела устраняло взаимодействие тромбоцитов с провоспалительными маркерами, что позволило предположить, что действие антиагрегантов может быть прямым (подавление активности тромбоцитов) и косвенным (через подавление активности воспалительной реакции) [19]. Интерес к противовоспалительным эффектам прасугрела стал основанием для проведения клинического исследования, в котором будет протестирована гипотеза о возможности использования прасугрела у госпитализированных пациентов с пневмонией, вызванной COVID-19, не находящихся в критическом состоянии. Данные этого исследования PARTISAN – рандомизированное многоцентровое двойное слепое сравнение прасугрела и плацебо у 128 пациентов – пока еще не опубликованы и ожидаются в 2021 г.[2]

ПРАСУГРЕЛ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ

Место прасугрела в лечении пациентов с ОКС в настоящее время хорошо известно и подтверждено. Прасугрел, превосходя клопидогрел по антиагрегантной активности, в фармакодинамическом исследовании [20] и рандомизированном клиническом испытании TRITON-TIMI-38 продемонстрировал более высокую эффективность по сравнению с клопидогрелом [21]. При этом по результатам клинического исследования удалось выделить группы пациентов, у которых соотношение эффективности и безопасности для прасугрела по сравнению с клопидогрелом было наиболее выгодным. Это пациенты с ОКС с подъемом сегмента *ST*, с сахарным диабетом, с массой тела более 60 кг и те, кому меньше 75 лет. Также были определена группа пациентов, у которых использование прасугрела нежелательно,– те, кто в прошлом перенес инсульт или транзиторную ишемическую атаку.

Несколько исследований было посвящено прямому сравнению двух мощных антиагрегантов – прасугрела и тикагрелора. В рандомизированном исследовании PRAGUE-18 (n = 1230) у пациентов с острым инфарктом миокарда (ИМ) не было выявлено значимых различий между препаратами по критериям эффективности (смерть от сердечно-сосудистой причины, ИМ, инсульт) и безопасности (большие кровотечения) [22]. Однако в недавно опубликованном открытом рандомизированном исследовании сравнения тикагрелора и праугрела при ОКС и чрескожном коронарном вмешательстве (ЧКВ) ISAR-REACT-5 были получены несколько иные результаты [23]. В это исследование были включены 4018 пациентов с ОИМ с подъемом

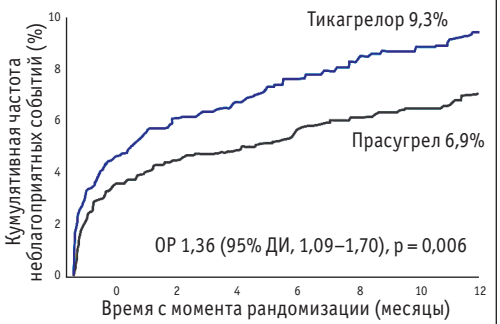
[2] Prasugrel in Severe COVID-19 Pneumonia (PARTISAN). Available at: https://clinicaltrials.gov/ct²/show/NCT04445623.

и без подъемов *ST*, а также с нестабильной стенокардией. Все пациенты получали АСК и были рандомизированы либо к приему тикагрелора (180 мг нагрузочно и далее 90 мг 2 раза в сутки), либо к приему прасугрела (60 мг нагрузочно и далее 10 мг 1 раз в сутки, а для пациентов 75 лет и старше или с массой тела более 60 кг – 60 мг нагрузочно и далее 5 мг 1 раз в сутки). Несмотря на ожидаемое превосходство эффективности тикагрелора, результат исследования был совершенно противоположный: частота неблагоприятных событий первичной «конечной точки» (смерть от любой причины, ИМ, инсульт) на фоне приема тикагрелора оказалась достоверно выше (9,3% vs 6,9%; относительный риск – ОР 1,36; 95% доверительный интервал – ДИ 1,09–1,70; $p = 0,006$); *рис.*, а частота больших кровотечений (3–5 типы по BARC) между группами сравнения значимо не различалась (5,4% vs 4,8%; ОР 1,12; 95 ДИ 0,83–1,51; $p = 0,46$). Надо отметить, что эффективность прасугрела была достигнута преимущественно за счет меньшей частоты развития новых ИМ.

Результаты нескольких исследований (6 рандомизированных и 8 наблюдательных; $n = 40\,188$) сравнения прасугрела и тикагрелора были обобщены в метаанализе [24], который показал отсутствие различий между ними по критериям эффективности в рандомизированных исследованиях и значимо меньшую общую смертность (ОР 0,63; 95 ДИ 0,43–0,92; $p = 0,02$) и меньшую частоту тромбоза стента (0,46; 95 ДИ 0,28–0,75; $p = 0,002$) на фоне приема прасугрела в наблюдательных исследованиях.

Похожие результаты были получены еще в одном метаанализе (7 рандомизированных и 20 наблюдательных исследований; $n = 118266$), где прием прасугрела по сравнению с тикагрелором был связан с достоверно меньшей частотой сердечно-сосудистых и цереброваскулярных неблагоприятных событий (ОР 0,75; 95 ДИ 0,67–0,85; $p < 0,0001$) и с меньшей смертностью (ОР 0,65; 95 ДИ 0,59–0,71; $p < 0,0001$) [25]. При этом, несомненно, нужно учитывать, что интерпретация данных наблюдательных исследований должна проводиться с учетом наличия неоднородности в различных характеристиках пациентов.

РИСУНОК. Сравнение эффективности тикагрелора и прасугрела в исследовании ISAR-REACT-5. Частота случаев смерти, инфаркта миокарда или инсульта за 12 мес.
FIGURE. Comparison of the effectiveness of ticagrelor and prasugrel in the ISAR-REACT-5 study. Frequency of death, myocardial infarction, or stroke over 12 months



ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРАСУГРЕЛА У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19

Следуя тенденциям, описанным в современных клинических руководствах, пациенты с COVID-19, которые получают антикоагулянтную или антиагрегантную терапию по причине сердечно-сосудистого заболевания, должны продолжать прежнюю терапию. Этот же постулат может относиться и к пациентам с ОКС, развившимся после начала COVID-19, а также к тем, у кого COVID-19 развился на фоне приема двойной антиагрегантной терапии (ДАТ).

Таким образом, практическое использование прасугрела в этой клинической ситуации может проводиться в рамках существующих клинических руководств по лечению ОКС.

Пациенты с ОКС с подъемом ST в дополнение к АСК должны получить мощный ингибитор P2Y12 рецепторов (тикагрелор или прасугрел), а если они недоступны или противопоказаны, то клопидогрел до (или, в крайнем случае, во время) ЧКВ, и лечение должно быть продолжено в течение 12 мес., если нет противопоказаний, таких как избыточный риск кровотечения. Прасугрел должен быть назначен в нагрузочной дозе 60 мг с последующим приемом 10 мг 1 раз в сутки [26].

Пациенты с ОКС без подъема *ST* в дополнение к АСК должны получать ингибитор P2Y12 рецепторов на 12 мес., если нет противопоказаний или избыточного риска кровотечения. Это должен быть прасугрел у пациентов, которые не получали ранее ингибитор P2Y12 и которым выполняется ЧКВ, или тикагрелор независимо от планируемой стратегии лечения, или клопидогрел в том случае, когда прасугрел или тикагрелор недоступны или противопоказаны [27].

У пациентов с ОКС без подъемов *ST* прасугрел следует использовать во время или сразу после результатов диагностической коронарографии и коронарного стентирования.

Условия COVID-19 не предполагают значительного изменения традиционной тактики в отношении ДАТ при ОКС.

Вопрос о необходимости использования профилактических антикоагулянтов у госпитализированных пациентов на фоне ДАТ остается открытым и должен быть решен в индивидуальном порядке с учетом соотношения риска ВТЭ и кровотечений.

Замена любого компонента ДАТ на профилактический антикоагулянт (пероральный или парентеральный) у амбулаторных пациентов с COVID-19 может считаться нецелесообразной, особенно в первые месяцы после проведения коронарного стентирования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, можно сказать, что в настоящее время подходы к использованию антикоагулянтов у пациентов с COVID-19 имеют тенденцию к деэскалации, возвращаясь от более высоких к более низким дозам, и касаются преимущественно госпитализированных пациентов.

Использование антиагрегантов, особенно в рамках ДАТ (в том числе в сочетании АСК и прасугрела), предпочтительно не должно быть изменено или отменено у пациентов с COVID-19, особенно в первые месяцы после ЧКВ.

В целом продолжающиеся в настоящий момент клинические исследования в ближайшее время дадут больше информации о состоянии этой важной клинической проблемы.

Поступила / Received 10.05.2021
Поступила после рецензирования / Revised 27.05.2021
Принята в печать / Accepted 27.05.2021

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Nopp S., Moik F., Jilma B., Pabinger I., Ay C. Risk of venous thromboembolism in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Res Pract Thromb Haemost*. 2020;4(7):1178–1191. https://doi.org/10.1002/rth2.12439.
2. Sriram K., Insel P.A. A hypothesis for pathobiology and treatment of COVID-19: the centrality of ACE1/ACE2 imbalance. *Br J Pharmacol*. 2020;177(21):4825–4844. https://doi.org/10.1111/bph.15082.
3. Grover S.P., Mackman N. Tissue factor: an essential mediator of hemostasis and trigger of thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2018;38(4):709–725. https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.117.309846.
4. Palta S., Saroa R., Palta A. Overview of the coagulation system. *Indian J Anaesth*. 2014;58(5): 515-523. https://doi.org/10.4103/0019-5049.144643.
5. Alessi M.C., Juhan-Vague I. Metabolic syndrome, haemostasis and thrombosis. *Thromb Haemost*. 2008;99(6):995–1000. https://doi.org/10.1160/TH07-11-0682.

6. Cai Q., Chen F., Wang T., Luo F., Liu X., Wu Q. et al. Obesity and COVID-19 severity in a designated hospital in Shenzhen, China. *Diabets Care*. 2020;43(7):1392–1398. https://doi.org/10.2337/dc20-0576.
7. Palaiodimos L., Kokkinidis D.G., Li W., Karamanis D., Ognibene J., Arora S. et al. Severe obesity, increasing age and male sex are independently associated with worse in-hospital outcomes, and higher in-hospital mortality, in a cohort of patients with COVID-19 in the Bronx, New York. *Metabolism*. 2020;108:154262. https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154262.
8. Yun S.H., Sim E.H., Goh R.Y., Park J.I., Han J.Y. Platelet activation: the mechanisms and potential biomarkers. *Biomed Res Int*. 2016;2016:9060143. https://doi.org/10.1155/2016/9060143.
9. Jackson S.P., Darbousset R., Schoenwaelder S.M. Thromboinflammation: challenges of therapeutically targeting coagulation and other host defense mechanisms. *Blood*. 2019;133(9):906–918. https://doi.org/10.1182/blood-2018-11-882993.
10. Cuker A., Tseng E.K., Nieuwlaat R., Angchaisuksiri P., Blair C., Dane K. et al. American Society of Hematology 2021 guidelines on the use of anticoagulation for thromboprophylaxis in patients with COVID-19. *Blood Adv*. 2021;5(3):872–888. https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020003763.
11. Margraf A., Zarbock A. Platelets in Inflammation and Resolution. *J Immunol*. 2019;203(9):2357–2367. https://doi.org/10.4049/jimmunol.1900899.
12. Becattini C., Agnelli G., Schenone A., Eichinger S., Bucherini E., Silingardi M. et al. Aspirin for preventing the recurrence of venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2012;366(21):1959–1867. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1114238.
13. Brighton T.A., Eikelboom J.W., Mann K., Mister R., Gallus A., Ockelford P. et al. Low-Dose Aspirin for Preventing Recurrent Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*. 2012;367(21):1979–1987. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1210384.
14. Simes J., Becattini C., Agnelli G., Eikelboom J.W., Kirby A.C., Mister R. et al. Aspirin for the prevention of recurrent venous thromboembolism: the INSPIRE collaboration. *Circulation*. 2014;130(13):1062–1071. https://doi.org/10.1161/circulationaha.114.008828.
15. Gross A.K., Dunn S.P., Feola D.J., Martin C.A., Charnigo R., Li Z. et al. Clopidogrel treatment and the incidence and severity of community acquired pneumonia in a cohort study and meta-analysis of antiplatelet therapy in pneumonia and critical illness. *J Thromb Thrombolysis*. 2013;35(2):147–154. https://doi.org/10.1007/s11239-012-0833-4.
16. Storey R.F., James S.K., Siegbahn A., Varenhorst C., Held C., Ycas J. et al. Lower mortality following pulmonary adverse events and sepsis with ticagrelor compared to clopidogrel in the PLATO study. *Platelets*. 2014;25(7):517–525. https://doi.org/10.3109/09537104.2013.842965.
17. Sexton T.R., Zhang G., Macaulay T.E., Callahan L.A., Charnigo R., Vsevolozhskaya O.A. et al. Ticagrelor Reduces Thromboinflammatory Markers in Patients With Pneumonia. *JACC Basic Transl Sci*. 2018;3(4):435–449. https://doi.org/10.1016/j.jacbts.2018.05.005.
18. Rudolph T.K., Fuchs A., Klinke A., Schlichting A., Friedrichs K., Hellmich M. et al. Prasugrel as opposed to clopidogrel improves endothelial nitric oxide bioavailability and reduces platelet-leukocyte interaction in patients with unstable angina pectoris: A randomized controlled trial. *Int J Cardiol*. 2017;248:7–13. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.06.099.
19. Johnston L.R., La Flamme A.C., Larsen P.D., Harding S.A. Prasugrel inhibits platelet-enhanced pro-inflammatory CD4+ T-cell responses in humans. *Atherosclerosis*. 2015;239(1):283–286. https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.01.006.
20. Angiolillo D.J., Badimon J.J., Saucedo J.F., Frelinger A.F., Michelson A.D., Jakubowski J.A. et al. A pharmacodynamic comparison of prasugrel vs. high-dose clopidogrel in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease: results of the Optimizing anti-Platelet Therapy In diabetes MellitUS (OPTIMUS)-3 Trial. *Eur Heart J*. 2011;32(7):838–846. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq494.
21. Wiviott S.D., Braunwald E., McCabe C. H., Montalescot G., Ruzyllo W., Gottlieb S. et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007;357(20):2001–2015. https://doi.org/10.1056/nejmoa0706482.
22. Motovska Z., Hlinomaz O., Miklik R., Hromadka M., Varvarovsky I., Dusek J. et al. Prasugrel Versus Ticagrelor in Patients With Acute Myocardial Infarction Treated With Primary Percutaneous Coronary Intervention: Multicenter Randomized PRAGUE-18 Study. *Circulation*. 2016;134(21):1603–1612. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024823.
23. Schüpke S., Neumann F.J., Menichelli M., Mayer K., Bernlochner I., Wöhrle J. et al. Trial Investigators Ticagrelor or Prasugrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*.

2019;381(16):1524–1534. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1908973.
24. Khan M.S., Memon M.M., Usman M.S., Alnaimat S., Khan S.U., Khan A.R. et al. Prasugrel vs. Ticagrelor for Acute Coronary Syndrome Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2019;19(5):465–476. https://doi.org/10.1007/s40256-019-00337-5.
25. Ullah W., Ali Z., Sadiq U., Rafiq A., Khan S., Mamas M.A. et al. Meta-Analysis Comparing the Safety and Efficacy of Prasugrel and Ticagrelor in Acute Coronary Syndrome. *Am J Cardiol*. 2020;132:22–28. https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2020.07.017.
26. Ibanez B., James S., Agewall S., Antunes M.J., Bucciarelli-Ducci C., Bueno H. et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2018;39(2):119–177. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393.
27. Collet J.P., Thiele H., Barbato E., Barthélémy O., Bauersachs J., Bhatt D.L. et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2021;42(14):1289–1367. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa575.

Информация об авторе:
Эрлих Алексей Дмитриевич, д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117513, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии для кардиологических больных, Городская клиническая больница № 29 им. Н.Э. Баумана; 123001, Россия, Москва, Госпитальная площадь, д. 2; alexeyerlikh@gmail.com

Information about the author:
Alexey D. Erlikh, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Internal Medicine of the Medical Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117513, Russia; Head of the Department of Intensive Care for Cardiac Patients, Bauman Citi Clinical Hospital №29; 2, Gospitalnaya Square, Moscow, 123001, Russia; alexeyerlikh@gmail.com

https://doi.org/10.21518/2307-1109-2021-1-68-88

BY-NC-ND

Оригинальная статья / Original article

Эффективность и безопасность ривароксабана у больных неклапанной фибрилляцией предсердий в реальной клинической практике (по данным регистра РЕГАТА-2)

Е.С. Кропачева✉, ORCID: 0000-0002-3092-8593, KateKrab@list.ru
Е.Н. Кривошеева, ORCID: 0000-0003-1146-9974, lena-4ka@yandex.ru
Е.П. Панченко, ORCID: 0000-0002-9158-2522, lizapanchenko@mail.ru
Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии; 121552, Россия, Москва, 3-я Черепковская ул., д. 15а, стр. 1

Резюме

Введение. Несмотря на большую доказательную базу использования ривароксабана, представляют собой интерес когортные исследования как иллюстрация возможности антикоагулянтной терапии у больных высокого тромбоэмболического и геморрагического риска и высокой степени коморбидности в рамках повседневной практики.
Цель. На основании проспективного наблюдения за больными фибрилляцией предсердий, получающих пероральные антикоагулянты в рамках регистра РЕГАТА, оценить эффективность и безопасность терапии ривароксабаном.
Материалы и методы. Данное исследование является фрагментом одноцентрового проспективного регистра РЕГАТА (РЕГистр длительной Антитромботической ТерАпии (NCT043447187)), проводимого на базе Национального медицинского исследовательского центра кардиологии. Настоящий фрагмент включает в себя проспективное наблюдение (медиана наблюдения – 1,5 года) за 152 больными высокого тромбоэмболического риска (медиана по шкале CHA_2DS_2-VASc – 4 балла), получавшими терапию ривароксабаном. **Конечную точку эффективности** определяли как сумму сердечно-сосудистых осложнений, включавшую сердечно-сосудистую смерть, ишемический инсульт и острый коронарный синдром. **Конечную точку безопасности** определяли как сумму больших и клинически значимых геморрагических осложнений 2–5-го типов по классификации академического исследовательского консорциума по кровотечениям BARC.
Результаты. У больных фибрилляцией предсердий высокого тромбоэмболического риска, получающих ривароксабан, частота сердечно-сосудистых осложнений (объединивши[сердечно-сосудистую смерть, ишемический инсульт и острый коронарный синдром) составила 5,8/100 пациенто-лет. Независимыми предикторами развития фатальных сердечно-сосудистых осложнений явилось использование сниженной дозы ривароксабана. Частота больших кровотечений составила 3,7/100 пациенто-лет, клинически значимых геморрагических осложнений – 19,4/100 пациенто-лет. Предикторами развития больших и клинически значимых геморрагических осложнений у больных фибрилляцией предсердий, принимавших ривароксабан, оказались хроническая болезнь почек со снижением клиренса креатинина менее 50 мл/мин и наличие большого или клинически значимого кровотечения в анамнезе.
Выводы. Основным мероприятием, повышающим безопасность лечения, является тщательная система наблюдения, позволяющая учесть не только исходные характеристики, но все изменения сердечно-сосудистого и соматического статусов пациента на протяжении лечения.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, ривароксабан, сердечно-сосудистые осложнения, крупные кровотечения, клинически значимые кровотечения

Для цитирования: Кропачева Е.С., Кривошеева Е.Н., Панченко Е.П. Эффективность и безопасность ривароксабана у больных неклапанной фибрилляцией предсердий в реальной клинической практике (по данным регистра РЕГАТА-2). *Атеротромбоз*. 2021;11(1): 68–88. https://doi.org/10.21518/2307-1109-2021-1-68-88.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Rivaroxaban in patients with atrial fibrillation: from research to real practice (based on REGistry of Long-term AnTithrombotic TherApy-2 (REGATA))

Ekaterina S. Kropacheva✉, ORCID: 0000-0002-3092-8593, KateKrab@list.ru
Elena N. Krivosheeva, ORCID: 0000-0003-1146-9974, lena-4ka@yandex.ru
Elizaveta P. Panchenko, ORCID: 0000-0002-9158-2522, lizapanchenko@mail.ru
National Medical Research Center of Cardiology; 15a, Bldg. 1, 3rd Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia

© Кропачева Е.С., Кривошеева Е.Н., Панченко Е.П., 2021

Abstract

Introduction. Despite thelarge evidence base for the use of rivaroxaban, cohort studies are interesting because shows the possibility of anticoagulant therapy in patients with high thromboembolic and bleeding risk and a burden of comorbidity in practice.
Aim: to evaluate the efficacy and safety of rivaroxaban therapy in patients with atrial fibrillation in prospective REGATTA registry.
Materials and methods. This study is a fragment of a single-center prospective REGATA registry (Registry of Long-term Antithrombotic Therapy (NCT043447187), conducted on the basis of the National Research Center of Cardiology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 152 patients with high thromboembolic risk (median CHA2DS2-VASc = 4) received rivaroxaban therapy (median follow-up 1.5 years). The efficacy endpoint was the sum of cardiovascular complications (including cardiovascular death, ischemic stroke, and acute coronary syndrome). The safety endpoint bleedinds BARC types 2-5.
Results. The frequency of cardiovascular events (combining cardiovascular death, ischemic stroke and acute coronary syndrome) was 5.8/100 patient-years. The use of a "reduced" dose of rivaroxaban was an independent predictor of the development of fatal cardiovascular complications. The rate of major bleeding was 3.7/100 patient-years, and the rate of clinical relevant bleedings was 19.4 /100 patient-years. The predictors of major/ clinical relevant bleedings were chronic kidney disease with a decrease in creatinine clearance ofless than 50 ml/min and the anamneses of major/ clinical relevant bleedings.
Conclusion. The main requirement for improving the safety of anticoagulants is follow up focused in all changes in the cardiovascular and somatic status of the patient during treatment.

Keywords: atrial fibrillation, rivaroxaban, cardiovascular events, major bleedings, clinical relevant bleedings

For citation: Kropacheva E.S., Krivosheeva E.N., Panchenko E.P. Rivaroxaban in patients with atrial fibrillation: from research to real practice (based on REGistry of Long-term AnTithrombotic TherApy-2 (REGATA)). *Aterotromboz = Atherothrombosis*. 2021;(1):68–88. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2307-1109-2021-1-68-88.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Назначение пероральных антикоагулянтов с целью первичной и вторичной профилактики ишемического инсульта (ИИ) и системных эмболий является для больного фибрилляцией предсердий (ФП) определяющим в прогнозе жизни. В связи с лучшим профилем эффективности и безопасности, а также отсутствием необходимости лабораторного контроля препаратами выбора являются прямые оральные антикоагулянты (ПОАК), позволяющие обеспечить адекватную антикоагулянтную терапию (АКТ) в условиях рутинной практики [1, 2]. Как демонстрируют данные регистров GLORIA-AF, GARFIELD-AF и ORBIT-AF II, число больных ФП, которым назначают ПОАК, с каждым годом растет [3, 4]. Обеспечение максимальной эффективности при использовании ПОАК основывается на назначении полной дозы препарата и выборе сниженной дозы при наличии к тому показаний. Такой подход позволяет снизить частоту развития ишемического инсульта и системных эмболий до 1,0–2,0%, что продемонстрировано данными рандомизированных и крупных наблюдательных клинических исследований [5]. При этом оборотной стороной любой антикоагулянтной терапии является риск геморрагических осложнений. Все ПОАК по сравнению с варфарином снижают риск развития геморрагического инсульта и внутричерепного кровоизлияния, тем не менее риск развития крупных нецеребральных кровотечений составляет 2–4% в год [5–8]. Это говорит о том, что врачу, назначающему антикоагулянтную терапию, в своей повседневной практике приходится чаще сталкиваться с развитием кровотечений, чем с тромбоэмболическими осложнениями. При этом чрезвычайно важным является то, что риски инсульта и кровотечения у больного ФП взаимосвязаны, что обусловлено в первую очередь общностью факторов риска. Частое сочетание ФП и ишемической болезни сердца (ИБС) обусловливает потребность в многокомпонентной антитромботической терапии, что является дополнительным фактором риска геморрагических осложнений. Больные ФП, особенно старшего возраста, отличаются высокой степенью коморбидности: наиболее частыми значимыми соматическими патологиями являются хроническая болезнь почек и анемия, а с возрастом проявляются еще и признаки старческой

астении. Другая частая проблема – возникновение геморрагических осложнений, влияющих не только на жизнь и здоровье пациента, но и на приверженность лечению. Доказательная база использования ривароксабана получена в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) и из данных крупных регистровых наблюдений [9–13], тем не менее когортные исследования представляют интерес как иллюстрация возможности антикоагулянтной терапии у больных высокого риска в рутинной клинической практике.

Цель нашего исследования – на основании проспективного наблюдения за больными фибрилляцией предсердий, получающих пероральные антикоагулянты в рамках регистра РЕГАТА, оценить эффективность и безопасность терапии ривароксабаном.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Данное исследование представляет собой фрагмент одноцентрового проспективного регистра РЕГАТА (РЕГистр длительной Антитромботической ТерАпии (NCT043447187)), проводимого на базе Национального медицинского исследовательского центра кардиологии. Протокол регистра был одобрен локальным этическим комитетом. Набор пациентов с фибрилляцией предсердий, имеющих показания к антикоагулянтной терапии, осуществлялся в период с 1998 по 2018 г. Критерием включения являлось наличие хотя бы одного из факторов риска тромбоэмболических осложнений у больного с фибрилляцией предсердий старше 18 лет, что было основанием для назначения перорального антикоагулянта (антагониста витамина К или одного из прямых оральных антикоагулянтов). Критерием исключения было наличие абсолютных противопоказаний к назначению антикоагулянтной терапии: активное кровотечение, внутричерепное кровоизлияние в анамнезе, тромбоцитопения со снижением уровня тромбоцитов менее 90 × 10^9/л; известные болезни печени (классы B-C по Чайлд – Пью) тяжелая степень нарушения функции почек со снижением клиренса креатинина < 15 мл/мин.

Конечную точку эффективности определяли как сумму сердечно-сосудистых осложнений (ССО), включавшую сердечно-сосудистую смерть, ишемический инсульт, системные эмболии и острый коронарный синдром.

Конечную точку безопасности определяли как сумму больших и клинически значимых геморрагических осложнений (ГО) 2–5-го типов по классификации академического исследовательского консорциума по кровотечениям BARC [14].

ИСХОДНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ

В настоящее время в одноцентровый проспективный регистр РЕГАТА включено 510 больных фибрилляцией предсердий, получающих пероральные антикоагулянты. Настоящий фрагмент включает в себя результаты проспективного наблюдения за 152 больными, получавшими терапию ривароксабаном. Пациенты наблюдались не менее года, медиана наблюдения составила 1,5 года [1; 3].

Больные характеризовались высоким риском тромбоэмболических осложнений: медиана по шкале CHA_2DS_2-VASc составила 4 балла [3; 6]. Практически у всех больных имелась артериальная гипертония, подавляющее большинство (82,2%) имели ИБС, у каждого третьего был инфаркт миокарда в анамнезе. Среди больных с ИБС половине сразу была назначена многокомпонентная терапия в связи с выполнением планового чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ). У половины больных имелись симптомы хронической сердечной недостаточности (ХСН), у 18,4% – со снижением фракции выброса левого желудочка. У каждого пятого больного имелась хроническая болезнь почек (ХБП) ⩾ 3а стадии. Особенностью нашего регистра является большой опыт ведения больных, получающих

варфарин, и в данном фрагменте исследования у 20% больных имелся опыт приема варфарина перед назначением ривароксабана, в т. ч. у 4,6% смена антикоагулянта произошла в связи с развитием крупных / клинически значимых кровотечений. Медиана по шкале HAS-BLED составила 3 балла (*табл. 1*).

СТАТИСТИКА

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью статистического пакета программ Statistica 10.0 и MedCalc 10.0.

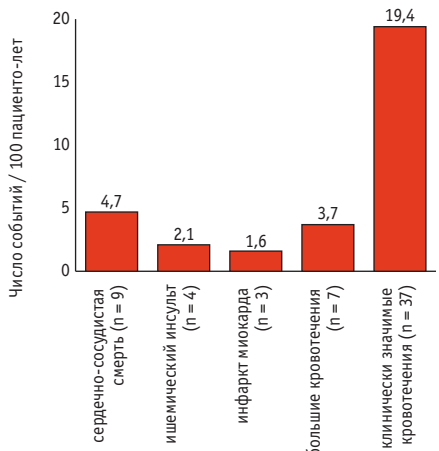
Частота неблагоприятных событий рассчитана на 100 пациенто-лет. Непараметрические количественные признаки приведены в виде медианы

ТАБЛИЦА 1. Исходная клиническая характеристика больных фибрилляцией предсердий, получающих ривароксабан в рамках регистра РЕГАТА (n = 152)
TABLE 1. Initial clinical characteristics of atrial fibrillation patients receiving rivaroxaban within the REGATA registry (n = 152)

Показатель	Значение
Возраст, медиана [25%; 75%], лет	71 [65; 77]
Мужчины, n (%)	106 (69,7)
Ишемический инсульт / системная эмболия / ТИА в анамнезе, n (%)	30 (19,7)
Хроническая сердечная недостаточность, n (%): из них ХСН со снижением ФВ ЛЖ, n (%)	87 (57,2) 28 (18,4)
Ишемическая болезнь сердца, n (%): инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	125 (82,2) 52 (34,2)
Артериальная гипертония, n (%)	147 (96,7)
Сахарный диабет, n (%)	45 (29,6)
Балл по шкале CHA2DS2-VASc, медиана [ИКР 25%; 75%]	4 [3; 6]
Балл по шкале HAS-BLED, медиана [ИКР 25%; 75%]	3 [2; 4]
Периферический атеросклероз*	68 (44,7)
Хроническая болезнь почек ≥ 3а стадии, n (%) в т. ч. снижение клиренса креатинина < 50 мл/мин	32 (21,1) 14 (9,2)
Большое / клинически значимые кровотечения в анамнезе, n (%)	31 (20,4)
Опыт терапии варфарином, n (%)	31 (20,4)
Замена варфарина на ривароксабан в связи с развитием большого / клинически значимого кровотечения, n (%)	7 (4,6)
Монотерапия ривароксабаном на всем протяжении наблюдения, n (%)	34 (22,4)
Сочетание ривароксабана с одним иди двумя антикоагулянтами на любом этапе наблюдения, n (%): назначение сразу многокомпонентной терапии, n (%), возникновение показаний к многокомпонентной терапии у больного, длительно получающего монотерапию ривароксабаном, n (%)	118 (77,6) 75 (49,3%) 43 (36,6)
Прием полной дозы ривароксбана 20 мг в сутки, n (%)	80 (53)
Прием сниженной дозы ривароксабана 15 мг на любом этапе наблюдения, n (%)	72 (47)
Причина выбора сниженной дозы ривароксбана: сочетание ривароксбана с одним/двумя антиагрегантами после проведенного ЧКВ, n (%), снижение клиренса креатинина < 50 мл/мин, n (%), возобновление терапии ривароксбаном после большого / клинически значимого кровотечения, n (%)	 51 (33,5) 14 (9,2%) 5 (3,3)

*Примечание. * – степень атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий ≥ 50%; перемежающаяся хромота, подтвержденная данными дуплексного сканирования (стенозирование артерий нижних конечностей ≥ 50%) или лодыжечно-плечевой индекс < 0,9, процедура реваскуляризации в любом периферическом сосудистом бассейне. ТИА – транзиторная ишемическая атака, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.*

РИСУНОК 1. Частота сердечно-сосудистых и геморрагических осложнений у больных фибрилляцией предсердий, получавших ривароксабан
FIGURE 1. Frequency of cardiovascular and hemorrhagic complications in atrial fibrillation patients receiving rivaroxaban



и интерквартильного размаха. Для оценки достоверности межгрупповых различий использованы критерий χ^2 Пирсона, t-критерий Стьюдента и U-критерий Манна – Уитни. Построение кривых выживаемости выполнено с помощью метода Каплана – Мейера, для их сравнения использовали логарифмический ранговый критерий. Для выявления признаков, определяющих конечные точки многофакторной модели, использовали модели множественной регрессии, и для них приводили отношение шансов (ОШ) и их 95%-е доверительные интервалы (ДИ). Статистически значимыми признавали значения при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

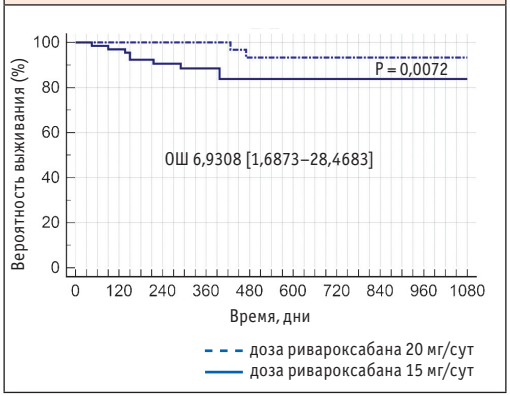
1. Частота и структура сердечно-сосудистых осложнений у больных фибрилляцией предсердий, получающих ривароксабан

За время наблюдения сердечно-сосудистые осложнения, объединившие сердечно-сосудистую смерть, ишемический инсульт и острый коронарный синдром, были зарегистрированы у 11 больных (частота событий – 5,8/100 пациенто-лет): 4 ишемических инсульта (все события были фатальными), 3 инфаркта миокарда (один фатальный), 2 пациента умерли от прогрессирования хронической сердечной недостаточности, в 2 случаях была зарегистрирована внезапная сердечная смерть. За время наблюдения умерло 9 пациентов. Частота событий, составивших конечную точку эффективности, представлена на *рис. 1*.

По данным однофакторного анализа выявить демографические, клинические и лабораторные факторы, связанные с развитием суммы всех изученных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, не удалось, что вероятнее всего связано с широким распространением традиционных клинико-лабораторных факторов риска (*табл. 2*).

Однако при отдельной оценке сердечно-сосудистой смерти, в структуру которой вошло

РИСУНОК 2. Доля больных, умерших от сердечно-сосудистых причин, в группах, принимавших полную и сниженную дозы ривароксабана (кривые Каплана – Мейера)
FIGURE 2. Proportion of patients who died of cardiovascular causes in the groups receiving full and reduced doses of rivaroxaban (Kaplan-Meier curves)



Примечание. ОШ – отношение шансов.

ТАБЛИЦА 2. Сравнительная характеристика больных в зависимости от наличия сердечно-сосудистых осложнений в период наблюдения (n = 152)
TABLE 2. Comparative characteristics of patients according to the presence of cardiovascular complications during the follow-up period (n = 152)

Показатель	Больные, перенесшие ССО за период наблюдения, (n = 11)	Больные без развития ССО за период наблюдения (n = 141)	p
Мужчины, n (%)	8 (72,7)	98 (69,5)	1,0000
Возраст, медиана [25%; 75%], лет	73 [70,5; 81]	70,5 [64; 77]	0,3234
Возраст ⩾ 65 лет, n (%)	10 (90,9)	105 (74,5)	0,2966
Балл по шкале CHA_2DS_2-VASc, медиана [25%; 75%]	4 [3,5; 6]	4 [3; 6]	1,0000
ИИ / СЭ / ТИА в анамнезе, n (%)	1 (9,1)	29 (20,6)	0,6934
ХСН, n (%)	8 (72,7)	79 (56,0)	0,3540
ХСН со ФВ ⩽ 40%, n (%)	2 (18,2)	14 (9,9)	0,3257
ИБС, n (%)	10 (90,9)	115 (81,6)	1,0000
ОКС в анамнезе	4 (36,4)	48 (34,0)	1,0000
ЧКВ в течение последнего месяца n (%)	10 (90,9)	103 (73,0)	0,4843
Артериальная гипертония, n (%)	10 (90,9)	137 (97,2)	1,0000
Сахарный диабет, n (%)	2 (18,2)	43 (30,5)	0,5082
Периферический атеросклероз	5 (45,5)	63 (44,7)	1,0000
ХБП ⩾ 3а стадии, n (%)	2 (18,2)	30 (21,3)	1,0000
КлКр < 50 мл/мин, n (%)	2 (18,2)	12 (8,5)	0,2677
КлКр, медиана [ИКР 25%;75%], мл/мин	70,9 [58,9; 87,5]	85,2 [66,5; 103,4]	0,3671
Опыт терапии варфарином, n (%)	3 (27,3)	28 (19,9)	0,6964
Назначение сниженной дозы ривароксабана, n (%)	8 (72,7)	62 (44)	0,1131
Сочетание ривароксабана с одним/двумя антиагрегантами на любом этапе наблюдения, n (%)	10 (90,9)	108 (76,6)	0,4772

Примечание. ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИИ – ишемический инсульт, КлКр – клиренс креатинина, ОКС – острый коронарный синдром, СЭ – системные эмболии, ТИА – транзиторная ишемическая атака, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ХБП – хроническая болезнь почек, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.

4 фатальных ишемических инсульта, 1 инфаркт миокарда и по 2 случая смерти от прогрессирования ХСН и внезапной сердечной смерти, было выявлено, что по данным множественной регрессии независимым предиктором является использование сниженной дозы ривароксабана (t = 1,981, p = 0,0494).

Сравнение кривых выживаемости Каплана – Мейера (*рис. 2*) показало, что назначение сниженной дозы ривароксабана достоверно повышало риск сердечно-сосудистой смерти в 6,9 раз (0,85 против 0,97, logrank test = 0,0072).

2. Частота и структура геморрагических осложнений у больных фибрилляцией предсердий, получающих ривароксабан.

За время наблюдения было зарегистрировано 44 геморрагических осложнения (7 больших и 37 клинически значимых

кровотечений), что составило 3,7/100 пациенто-лет и 19,4/100 пациенто-лет соответственно (*рис. 1*). Фатальных и кровотечений, связанных с операциями коронарного шунтирования, зарегистрировано не было.

Структура больших и клинически значимых кровотечений представлена на *рис. 3*. Обращает на себя внимание, что наиболее частой локализацией больших кровотечений являлся желудочно-кишечный тракт (ЖКК). А среди клинически значимых кровотечений двумя самыми частыми были гематурия и носовые кровотечения.

Факторы, определяющие риск инсульта как при отдельной оценке, так и при

РИСУНОК 3. Структура больших и клинически значимых кровотечений больных фибрилляцией предсердий, получающих терапию ривароксабаном
FIGURE 3. Structure of major and clinically significant bleedings in atrial fibrillation patients receiving rivaroxaban therapy

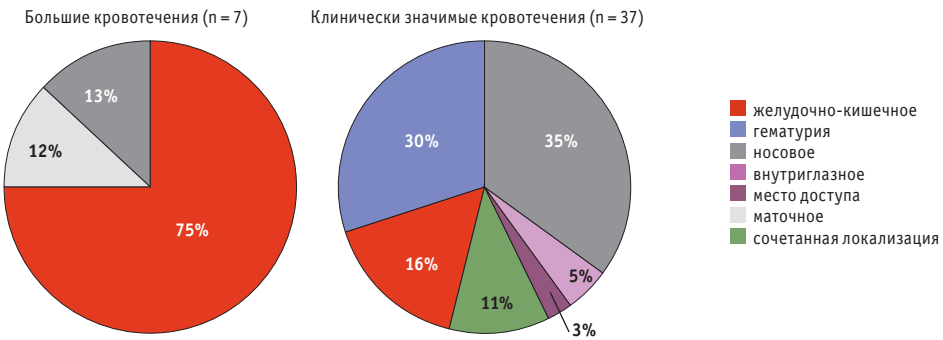
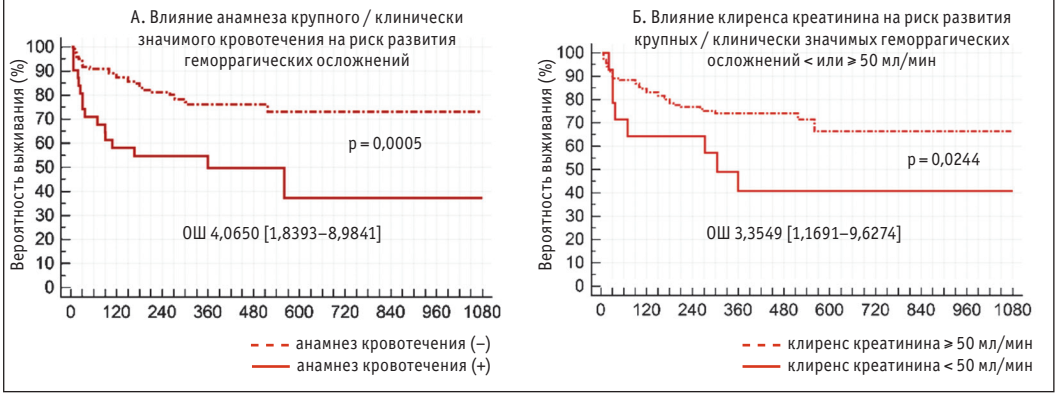


РИСУНОК 4. Доля больных без развития больших / клинически значимых кровотечений за период наблюдения в зависимости от анамнеза кровотечений (А) и клиренса креатинина < или ≥ 50 мл/мин (Б) (кривые Каплана – Мейера)
FIGURE 4. Proportion of patients without developing major/clinically significant bleedings during the follow-up period according to bleeding history (A) and creatinine clearance < or ≥ 50 mL/min (B) (Kaplan-Meier curves)



Примечание. ОШ – отношение шансов.

ТАБЛИЦА 3. Сравнительная характеристика больных в зависимости от развития больших / клинически значимых кровотечений в период наблюдения (n = 152)
TABLE 3. Comparative characteristics of patients according to the development of major/clinically significant bleedings during the follow-up period (n = 152)

Показатель	Больные, перенесшие крупные / клинически значимые кровотечения за период наблюдения (n = 44)	Больные без развития крупных / клинически значимых кровотечений за период наблюдения (n = 97)	p
Мужчины, n (%)	31 (70,5)	75 (69,4)	1,0000
Возраст, медиана [25%; 75%], лет	70 [66,8; 77,5]	72 [64; 77]	0,8987
Возраст ≥ 65 лет, n (%)	37 (84,1)	78 (72,2)	0,7471
Балл по шкале CHA_2DS_2-VASc, медиана [25%; 75%]	4 [3,75; 6]	4 [3; 5]	
Балл по шкале CHA_2DS_2-VASc ≥ 6, n (%)	16 (36,4)	26 (24,1)	0,1612
Балл по шкале HAS-BLED, медиана [25%; 75%]	3 [3; 4]	3 [2; 3]	0,0038
Балл по шкале HAS-BLED ≥ 3, n (%)	36 (81,8)	70 (72,2)	0,0509
Балл по шкале HAS-BLED ≥ 4, n (%)	17 (38,6)	22 (22,7)	0,0247
Анамнез большого / клинически значимого кровотечения, n (%)	16 (36,4)	15 (13,9)	0,0033
ИИ / СЭ / ТИА в анамнезе, n (%)	11(25)	19 (17,6)	0,3688
ХСН, n (%)	27 (61,4)	79 (56,0)	0,4889
ХСН со сниженной ФВ ЛЖ ≤ 40, n (%)	9 (20,5)	7 (6,5)	0,0178
ИБС, n (%)	38 (86,4)	87 (80,6)	0,4870
Сахарный диабет, n (%)	10 (90,9)	137 (97,2)	0,0768
Периферический атеросклероз, n (%)	16 (36,4)	52 (48,1)	0,2109
ХБП ≥ 3а стадии, n (%)	14 (31,8)	18 (16,7)	0,0485
КлКр < 50 мл/мин, n (%)	8 (18,2)	6 (5,6)	0,0263
КлКр, мл/мин, медиана [25%; 75%]	72,8 [54,5; 103,1]	87,0 [70,6; 103,6]	0,1186
Опыт терапии варфарином, n (%)	9 (20,5)	22 (20,4)	1,0000
Назначение сниженной дозы ривароксбана, n (%)	23 (52,3)	47 (43,5)	0,3717
Сочетание ривароксбана с одним/двумя антиагрегантами на любом этапе наблюдения, n (%)	37 (84,1)	81 (75)	0,2851

Примечание. ИИ – ишемический инсульт, КлКр – клиренс креатинина, СЭ – системные эмболии, ТИА – транзиторная ишемическая атака, ХБП – хроническая болезнь почек, ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

суммировании в баллах по шкале CHA_2DS_2-VASc, не показали связи с развитием больших / клинически значимых кровотечений. При оценке риска по шкале HAS-BLED обращало на себя внимание, что при сопоставимой медиане значений среди больных, перенесших ГО, было достоверно больше больных, имевших 4 и более баллов.

Клиническими факторами, связанными с развитием больших / клинически значимых кровотечений, по данным однофакторного анализа, оказались ХСН со снижением фракции

выброса левого желудочка ниже 40%, хроническая болезнь почек ≥ 3а стадии и анамнез большого / клинически значимого кровотечения (*табл. 3*).

С целью поиска предикторов развития больших / клинически значимых кровотечений на протяжении терапии ривароксабаном была проведена процедура логистической регрессии, показавшая, что независимыми предикторами развития геморрагических осложнений являются ХБП со снижением уровня клиренса креатинина < 50 мл/мин (t = 1,989, p = 0,0486) и анамнез больших / клинически значимых кровотечений (t = 2,829, p = 0,0053).

Построенные кривые выживаемости Каплана – Мейера, отражающие развитие больших / клинически значимых кровотечений, показали, что анамнез кровотечения и снижение клиренса креатинина < 50 мл/мин повышали риск развития геморрагических осложнений на фоне терапии ривароксабаном в 4,1 раза (0,73 против 0,37, logrank test = 0,0005) и в 3,4 раза (0,66 против 0,41 logrank test = 0,0244) соответственно (*рис. 4А* и *4Б*).

ОБСУЖДЕНИЕ

В соответствии с современными представлениями, нашедшими отражение в обновленных рекомендациях ЕОК [1], фибрилляция предсердий представляет собой непрерывно прогрессирующее заболевание, тромбоэмболический и геморрагический риски которого увеличиваются на протяжении жизни больного.

С момента опубликования результатов РКИ, послуживших основой доказательной базы эффективности и безопасности использования ПОАК, прошло почти десять лет, тем не менее продолжают публиковаться результаты регистров, посвященных их использованию в рутинной практике. Значимость подобных исследований в первую очередь обусловлена тем, что многие больные рутинной практики лишены жестких критериев отбора в РКИ и представляют собой категорию больных, имеющих не только факторы риска тромботических событий, но и множество факторов риска кровотечений и высокую степень коморбидности.

В наше исследование, посвященное оценке эффективности и безопасности терапии ривароксабаном, были включены больные ФП из рутинной клинической практики, имеющие высокий риск тромбоэмболических осложнений: медиана по шкале CHA_2DS_2-Vasc составила 4 балла; следует подчеркнуть, что каждый четвертый имел 6 и более баллов по шкале CHA_2DS_2-Vasc. Частота суммы неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений, включавшей сердечно-сосудистую смерть, ишемический инсульт и острый коронарный синдром, в нашем исследовании составила 5,8/100 пациенто-лет. Известно, что пациенты ФП российской популяции, будучи моложе пациентов, включенных в европейские исследования, идентичны им по тяжести заболевания. Так, по сравнению с больными, получавшими ривароксабан в рамках Дрезденского регистра [15] и обсервационного исследования XANTUS [12], у включенных в наш регистр пациентов чаще выявлялись ИБС и ХСН, чаще была потребность в многокомпонентной антитромботической терапии (МАТ).

Частота ишемического инсульта среди наших пациентов составила 2,1/100 пациенто-лет, что оказалось несколько больше, чем в других исследованиях [15, 16], но близко к другим опубликованным регистрам [10, 17, 18], пациенты которых были схожи с нашим регистром по тяжести тромбоэмболического риска и степени коморбидности. Среди наших пациентов сопутствующую ИБС имели более 80%, каждый третий переносил в прошлом инфаркт миокарда и большинство больных на каком-либо этапе наблюдения получали сопутствующую терапию антиагрегантами.

Нам не удалось выявить клинических предикторов развития всех неблагоприятных

сердечно-сосудистых событий, что вероятнее всего связано с общим отягощенным фоном пациентов и делает актуальным поиск новых биомаркеров как потенциальных параметров для персонификации рисков у конкретного больного. Подобный подход, включающий в систему стратификации помимо клинических факторов различные биомаркеры (Д-димер, фактор роста и дифференцировки –15, мозговой натрийуретический пептид и т.п.), в настоящее время является объектом активного изучения [19–24].

При отдельном анализе фатальных сердечно-сосудистых осложнений в нашем исследовании их предиктором оказалось использование сниженной дозы ривароксабана. Мнение о том, что выбор сниженной дозы повышает безопасность лечения является неоправданным, что наглядно демонстрируют данные исследований и регистров [10, 25–28]. Необоснованное снижение дозы не только не повышает безопасность лечения, но и способствует повышению риска тромбоэмболических осложнений. Единственным облигатным критерием назначения сниженной дозы ривароксабана является величина клиренса креатинина ⩽ 50 мл/мин, что было прописано в исследовании ROCKET AF [9], заложившем основу доказательной базы использования ривароксабана. Анализ данных литературы свидетельствует, что основной причиной выбора сниженной дозы является «хрупкость» пациента [25–28]. Несомненно, чрезвычайно важно обращать внимание на явления старческой астении, однако основным мероприятием, направленным на повышение безопасности терапии у таких больных, является тщательный патронаж с более частым лабораторным контролем, в первую очередь клиренса креатинина (КлКр) и клинического анализа крови для исключения анемии. Пациентам старше 75 лет показан контроль КлКр не реже 1 раза в 6 мес., а для больных, имеющих исходное снижение КлКр < 60 мл/мин, разумно пользоваться формулой, где кратность измерений соответствует значению «величина КлКр разделить на 10»: так, если КлКр у больного 40 мл/мин, то кратность анализов у него составляет 1 раз в 4 мес. [29]. При этом важно предусмотреть дополнительное проведение анализов в случае возникновения какого-либо интеркуррентного заболевания, которое могло бы повлиять на почечную функцию (например, снижение веса, нарушение пищеварения, изменение сопутствующей терапии).

Вторым аспектом, предусматривающим изучение вопроса о снижении дозы ривароксабана, является назначение многокомпонентной антитромботической терапии (МАТ) у больных, подвергнутых ЧКВ. Проблема эта крайне актуальна: известно, что более 30% больных фибрилляцией предсердий имеют сопутствующую ИБС, а 20–25% пациентов с ФП нуждаются в проведении ЧКВ [30–32]. На протяжении нашего проспективного наблюдения две трети больных получали МАТ, включающую сочетание ривароксбана с одним или двумя антиагрегантами.

За последние годы произошли изменения в позиции экспертов в отношении оптимальной дозы ПОАК в составе МАТ. До 2019 г. эксперты рекомендовали при сочетании с антиагрегантами назначать ПОАК в уменьшенных дозах [33–35]. В основу такого решения поставлена безопасность при комбинированной терапии. Однако адекватность защиты от инсульта в такой ситуации до сих пор является предметом дискуссии. Исследование ROCKET AF [9] не дает ответа об отдельной эффективности 20 и 15 мг ривароксабана, учитывая, что в рамках предоставления результатов обе дозы ривароксабана были проанализированы вместе. Исследование PIONEER AF-PCI [36] в первую очередь продемонстрировало безопасность сочетания ривароксбана 15 мг в сочетании с ингибитором P2Y12-рецепторов по сравнению с варфарином в составе тройной антитромботической терапии. Показатели эффективности

(сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокард и ишемический инсульт) на фоне терапии ривароксабаном и варфарином в этом исследовании оказались близкими (6,5 и 6,0%, p > 0,05), однако данное исследование не обладало достаточными статистической мощностью и сроком наблюдения для выявления различий в отношении ишемических событий. Кроме того, следует напомнить, что инсульт и транзиторная ишемическая атака в анамнезе были критериями исключения. Тем не менее результаты исследования PIONEER AF-PCI послужили основой экспертного решения о дозе ривароксабана в составе многокомпонентной терапии, что нашло свое отражение в рекомендациях [33]. В рекомендациях Европейского общества ритма сердца (EHRA) от 2018 г. указана целесообразность назначения полной дозы ПОАК у больных ФП после ЧКВ [29], а в рекомендациях ЕОК по ФП [1], опубликованных в 2020 г., написано о том, что рассматривать назначение ривароксабана в сниженной дозе следует у пациентов с высоким риском кровотечения (HAS-BLED ⩾ 3) на протяжении сопутствующей многокомпонентной терапии для снижения риска кровотечения (класс рекомендаций IIaB).

В дискуссии о дозе ривароксабана в составе МАТ важно понимать, что основой снижения риска кровотечений на фоне комбинированной антитромботической терапии в первую очередь является не доза антикоагулянта, а минимизация ее длительности. Ранее европейские эксперты считали, что минимальная длительность тройной антитромботической терапии у большинства больных при приемлемом риске кровотечений должна составлять 1 мес., а назначение сразу двойной антитромботической терапии ограничивалось лишь больными с крайне высоким риском кровотечения [33–35, 37]. С 2019 г. европейские эксперты пересмотрели свою позицию: в рекомендациях по хроническим коронарным синдромам стало возможным ограничение срока тройной антитромботической терапии до 1 нед. в случае неосложненного ЧКВ при низком риске тромбоза стента [38], а в обновленные рекомендациях ЕОК по ФП [1] от 2020 г. с классом доказанности IA для всех пациентов, перенесших неосложненное ЧКВ, рекомендуются раннее прекращение (⩽ 1 нед.) приема аспирина и продолжение двойной терапии (сочетание перорального антикоагулянта с ингибитором P2Y12-рецепторов), если риск тромбоза стента низок или если опасения по поводу риска кровотечения преобладают над опасениями по поводу риска тромбоза стента. Настоящий фрагмент исследования не предусматривал отдельного сравнения двух доз ривароксабана в составе МАТ. Тем не менее наше предыдущее исследование, посвященное годовому наблюдению за больными ФП после плановых ЧКВ, убедительно продемонстрировало увеличение риска тромботических событий при приеме сниженных доз ПОАК при сопоставимой частоте кровотечений при приеме полной и уменьшенной доз [39].

Наше исследование, так же как и данные крупных регистров, показывает, что в реальной клинической практике кровотечения встречаются чаще тромбоэмболий. В нашей работе частота ишемического инсульта составила 2,1/100 пациенто-лет, а частота больших кровотечений – 3,7/100 пациенто-лет. Наши данные близки к полученным в Дрезденском регистре [10] и несколько ниже, чем в исследованиях XAPASS [19, 40] и XANTUS [12]. Пациенты, включенные в наш регистр, имеющие по шкале CHA_2DS_2-VASc медиану 4 балла и по шкале HAS-BLED 3 балла, представляют собой больных высокого риска и иллюстрируют постулат о том, что риск кровотечений прямо пропорционален тромбоэмболическому риску. Именно поэтому в настоящее время эксперты призывают использовать шкалу HAS-BLED не для отказа от антикоагулянтов, а для коррекции модифицируемых факторов риска кровотечений и более тщательного контроля за пациентами с их высоким

риском. Важно подчеркнуть, что в рутинной клинической практике не менее 40% больных ФП можно отнести к категории высокого геморрагического риска, что наглядно демонстрирует и наше исследование.

В нашем исследовании предикторами развития больших и клинически значимых кровотечений явились ХБП со снижением клиренса креатинина < 50 мл/мин и анамнез больших / клинически значимых кровотечений, повышающие риск развития неблагоприятных событий в 3,3 и 4 раза соответственно.

Патология почек распространена у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и в большинстве случаев обусловлена их вторичным изменениями из-за длительно существующих артериальной гипертонии и сахарного диабета [41–45]. Так, проанализировав ранее когорту больных ФП, длительно получавших варфарин, нами было выявлено, что в структуре ХБП половину составляла диабетическая нефропатия, четверть приходилась на поражение почек на фоне артериальной гипертонии, а такие заболевания почек, как пиелонефрит, нефрит, поликистоз, в структуре всей патологии занимали менее 10% [46].

Среди пациентов, включенных в регистр РЕГАТА, каждый пятый имел снижение КлКр менее 60 мл/мин, при этом пациентов с тяжелой ХБП в нашем регистре немного. Снижение функции почек является фактором риска кровотечений и входит во все валидизированные шкалы [47–52]. Важно понимать, что функция почек определяется суммой классических факторов риска тромботических осложнений, что требуется учитывать при выборе ПОАК и его дозы, а также определяет регламент наблюдения и лабораторного контроля. Нами много раз подчеркивалась значимость лабораторного контроля функции почек у всех больных, получающих пероральные антикоагулянты, что реализуемо в условиях рутинной клинической практики.

Известно, что анамнез крупного кровотечения повышает риск повторения неблагоприятного события [47–49]. По-прежнему развитие кровотечений является основной причиной отказа от антикоагулянтов [15]. Тем не менее для больного ФП высокого риска тромбоэмболических осложнений этот факт не должен быть облигатным критерием отказа от антикоагулянтной терапии [1, 2]. Еще в 2016 г. в согласованном документе, выпущенном рабочей группой по тромбозам ЕОК, указано на клиническую пользу возобновления антикоагулянтов после большого кровотечения в случае, когда риск тромбоза превышает риск кровотечений или эти риски равны [53]. Метаанализ 2019 г., включивший в себя больных, перенесших ЖКК на фоне терапии пероральными антикоагулянтами, показал достоверное снижение риска тромбоэмболий и смерти после возобновления антикоагулянтов, несмотря на повышение риска рецидива кровотечения [54]. Эти результаты подтверждают полученные ранее данные о том, что увеличение риска рецидива крупных ЖКК не сопровождается увеличением риска смерти, а наоборот – основной причиной смерти является развитие инсульта, частота которого достоверно возрастает в случае отказа от антикоагулянтной терапии [55]. Поэтому с практической точки зрения чрезвычайно важно врачу и подчас самому пациенту приложить все силы к максимальной коррекции модифицируемых факторов риска с целью минимизации риска рецидива кровотечения после возобновления терапии.

В настоящей публикации мы не ставили своей задачей оценку эффективности и безопасности возобновления антикоагулянтов после развития геморрагического осложнения. Среди крупных кровотечений, произошедших на фоне терапии ривароксабаном, не было внутричерепных кровоизлияний и геморрагического инсульта, возобновление АКТ после которых требует отдельного обсуждения, выходящего за рамки

настоящей статьи. Тем не менее среди больных, перенесших большие и клинически значимые кровотечения на фоне терапии ривароксабаном, в подавляющем большинстве случаев терапия была возобновлена (не возобновлена только у двух пациентов, двум больным проведена смена антикоагулянтного препарата).

ОГРАНИЧЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

Основу представленного фрагмента регистра составляет небольшая когорта больных высокого тромбоэмболического и геморрагического рисков, получавших ривароксабан, за которыми осуществляется тщательное наблюдение кардиологом, включающее не только коррекцию антикоагулянтной терапии, но и других факторов риска.

ВЫВОДЫ

1. У больных фибрилляцией предсердий высокого тромбоэмболического риска, получающих ривароксабан, частота сердечно-сосудистых осложнений (объединивших сердечно-сосудистую смерть, ишемический инсульт и острый коронарный синдром) составила 5,8/100 пациенто-лет.
2. Независимыми предикторами фатальных сердечно-сосудистых осложнений (4 фатальных ишемических инсульта, 1 инфаркт миокарда, 2 случая смерти от прогрессирования сердечной недостаточности и 2 случая внезапной сердечной смерти) явилось использование сниженной дозы ривароксабана.
3. У больных фибрилляцией предсердий высокого тромбоэмболического риска, получающих ривароксабан, частота больших и клинически значимых геморрагических осложнений составила 3,7/100 и 19,4/100 пациенто-лет соответственно.
4. Предикторами развития больших и клинически значимых геморрагических осложнений у больных фибрилляцией предсердий, принимавших ривароксабан, оказались хроническая болезнь почек со снижением клиренса креатинина < 50 мл/мин и анамнез больших и клинически значимых кровотечений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Успехи современной кардиологии неразрывно связаны с антитромботическими препаратами – лекарствами, которые определяют как краткосрочный, так и долгосрочный прогноз жизни больного. Большинству больных фибрилляцией предсердий пероральные антикоагулянты назначаются на неопределенно долгий срок, в связи с чем основным мероприятием, повышающим безопасность лечения, является тщательная система наблюдения, позволяющая учесть не только исходные характеристики, но и все изменения сердечно-сосудистого и соматического статуса пациента на протяжении лечения.

Поступила / Received 12.04.2021
Поступила после рецензирования / Revised 29.04.2021
Принята в печать / Accepted 04.05.2021

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Hindricks G., Potpara T., Dagres N., Arbelo E., Bax J.J., Blomström-Lundqvist C. et al. 2020 ESC Guidelines for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation Developed in Collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2021;42(5):373–498. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612.
2. January C.T., Wann L.S., Calkins H., Chen L.Y., Cigarroa J.E., Cleveland J.C. Jr et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society in Collaboration With the Society of Thoracic

Surgeons. *Circulation*. 2019;140(2):e125-e151. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.01.011.
3. McIntyre W. F., Conen D., Olshansky B., Halperin J.L., Hayek E., Huisman M.V. et al. Stroke-Prevention Strategies in North American Patients with Atrial Fibrillation: The GLORIA-AF Registry Program. *Clin Cardiol*. 2018;41(6):744–751. https://doi.org/10.1002/clc.22936.
4. Steinberg B.A., Gao H., Shrader P., Pieper K., Thomas L., Camm A.J. et al. International Trends in Clinical Characteristics and Oral Anticoagulation Treatment for Patients with Atrial Fibrillation: Results from the GARFIELD-AF, ORBIT-AF I, and ORBIT-AF II Registries. *Am Heart J*. 2017;194:132–140. https://doi.org/10.1002/clc.22936.
5. Ruff C.T., Giugliano R.P., Braunwald E., Hoffman E.B., Deenadayalu N., Ezekowitz M.D. et al. Comparison of the Efficacy and Safety of New Oral Anticoagulants with Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis of Randomised Trials. *Lancet*. 2014;383(9921):955–962. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62343-0.
6. Patti G., Pecen L., Lucerna M., Huber K., Rohla M., Renda G. et al. Net Clinical Benefit of Non-Vitamin K Antagonist vs Vitamin K Antagonist Anticoagulants in Elderly Patients with Atrial Fibrillation. *Am J Med*. 2019;132(6):749.e5-757.e5. https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2018.12.036.
7. Testa S., Ageno W., Antonucci E., Morandini R., Beyer-Westendorf J., Paciaroni M. et al. Management of Major Bleeding and Outcomes in Patients Treated with Direct Oral Anticoagulants: Results from the START-Event Registry. *Intern Emerg Med*. 2018;13(7):1051–1058. https://doi.org/10.1007/s11739-018-1877-z.
8. Becattini C., Franco L., Beyer-Westendorf J., Masotti L., Nitti C., Vanni S. et al. Major Bleeding with Vitamin K Antagonists or Direct Oral Anticoagulants in Real-Life. *Int J Cardiol*. 2017;227:261–266. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.11.117.
9. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J., Pan G., Singer D.E., Hacke W. et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(10):883–891. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1009638.
10. Beyer-Westendorf J., Förster K., Pannach S., Ebertz F., Gelbricht V., Thieme C. et al. Rates, Management, and Outcome of Rivaroxaban Bleeding in Daily Care: Results from the Dresden NOAC Registry. *Blood*. 2014;124(6):955–962. https://doi.org/10.1182/blood-2014-03-563577.
11. Hecker J., Marten S., Keller L., Helmert S., Michalski F., Werth S. et al. Effectiveness and Safety of Rivaroxaban Therapy in Daily-Care Patients with Atrial Fibrillation. Results from the Dresden NOAC Registry. *Thromb Haemost*. 2016;115(5):939–949. https://doi.org/10.1160/TH15-10-0840.
12. Camm A.J., Amarenco P., Haas S., Hess S., Kirchhof P., Kuhls S. et al. XANTUS: A Real-World, Prospective, Observational Study of Patients Treated with Rivaroxaban for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. *Eur Heart J*. 2016;37(14):1145–1153. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv466.
13. Tamayo S., Frank Peacock W., Patel M., Sicignano N., Hopf K.P., Fields L.E. et al. Characterizing Major Bleeding in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Pharmacovigilance Study of 27 467 Patients Taking Rivaroxaban. *Clin Cardiol*. 2015;38(2):63–68. https://doi.org/10.1002/clc.22373.
14. Steg P.G., Huber K., Andreotti F., Arnesen H., Atar D., Badimon L. et al. Bleeding in Acute Coronary Syndromes and Percutaneous Coronary Interventions: Position Paper by the Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2011;32(15):1854–1864. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr204.
15. Beyer-Westendorf J., Förster K., Ebertz F., Gelbricht V., Schreier T., Göbelt M. et al. Drug Persistence with Rivaroxaban Therapy in Atrial Fibrillation Patients-Results from the Dresden Non-Interventional Oral Anticoagulation Registry. *Europace*. 2015;17(4):530–538. https://doi.org/10.1093/europace/euu319.
16. Alberts M., Chen Y.W., Lin J.H., Kogan E., Twyman K., Milentijevic D. Risks of Stroke and Mortality in Atrial Fibrillation Patients Treated With Rivaroxaban and Warfarin. *Stroke*. 2020;51(2):549–555. https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.119.025554.
17. Kitazono T., Ikeda T., Ogawa S., Nakagawara J., Minematsu K., Miyamoto S. et al. Real-World Outcomes of Rivaroxaban Treatment in Elderly Japanese Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Heart Vessels*. 2020;35(3):399–408. https://doi.org/10.1007/s00380-019-01487-x.
18. Miyamoto S., Ikeda T., Ogawa S., Kitazono T., Nakagawara J., Minematsu K. et al. Clinical Risk Factors of Thromboembolic and Major Bleeding Events for Patients with Atrial Fibrillation Treated with Rivaroxaban in Japan. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2020;29(4):104584. https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.104584.
19. Berg D.D., Ruff C.T., Jarolim P., Giugliano R.P., Nordio F., Lanz H.J. et al. Performance of the ABC

Scores for Assessing the Risk of Stroke or Systemic Embolism and Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation in ENGAGE AF-TIMI 48. *Circulation*. 2019;139(6):760–771. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038312.

20. Wallentin L., Hijazi Z., Andersson U., Alexander J.H., De Caterina R., Hanna M. et al. Growth Differentiation Factor 15, a Marker of Oxidative Stress and Inflammation, for Risk Assessment in Patients with Atrial Fibrillation: Insights from the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) Trial. *Circulation*. 2014;130(21):1847–1858. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011204.
21. Hagström E., James S.K., Bertilsson M., Becker R.C., Himmelmann A., Husted S. et al. Growth Differentiation Factor-15 Level Predicts Major Bleeding and Cardiovascular Events in Patients with Acute Coronary Syndromes: Results from the PLATO Study. *Eur Heart J*. 2016;37(16):1325–1333. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv491.
22. Ruff C.T., Giugliano R.P., Braunwald E., Murphy S.A., Brown K., Jarolim P. et al. Cardiovascular Biomarker Score and Clinical Outcomes in Patients With Atrial Fibrillation: A Subanalysis of the ENGAGE AF-TIMI 48 Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*. 2016;1(9):999–1006. https://doi.org/10.1001/jamacardio.2016.3311.
23. Christersson C., Wallentin L., Andersson U., Alexander J.H., Ansell J., De Caterina R. et al. D-Dimer and Risk of Thromboembolic and Bleeding Events in Patients with Atrial Fibrillation – Observations from the ARISTOTLE Trial. *J Thromb Haemost*. 2014;12(9):1401–1412. https://doi.org/10.1111/jth.12638.
24. Hijazi Z., Oldgren J., Siegbahn A., Wallentin L. Application of Biomarkers for Risk Stratification in Patients with Atrial Fibrillation. *Clin Chem*. 2017;63(1):152–164. https://doi.org/10.1373/clinchem.2016.255182.
25. Steinberg B.A., Shrader P., Pieper K., Thomas L., Allen L.A., Ansell J. et al. Frequency and Outcomes of Reduced Dose Non-Vitamin K Antagonist Anticoagulants: Results From ORBIT-AF II (The Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation II). *J Am Heart Assoc*. 2018;7(4):e007633. https://doi.org/10.1161/JAHA.117.007633.
26. Staerk L., Gerds T.A., Lip G.Y. H., Ozenne B., Bonde A.N., Lamberts M. et al. Standard and Reduced Doses of Dabigatran, Rivaroxaban and Apixaban for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: A Nationwide Cohort Study. *J Intern Med*. 2018;283(1):45–55. https://doi.org/10.1111/joim.12683.
27. Arbel R., Sergienko R., Hammerman A., Greenberg-Dotan S., Batat E., Avnery O., Ellis M.H. Effectiveness and Safety of Off-Label Dose-Reduced Direct Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation. *Am J Med*. 2019;132(7):847.e3-855.e3. https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2019.01.025.
28. Xing L.Y., Barcella C.A., Sindet-Pedersen C., Bonde A.N., Gislason G.H., Olesen J.B. Dose Reduction of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation: A Danish Nationwide Cohort Study. *Thromb Res*. 2019;178:101–109. https://doi.org/10.1016/j.thromres.2019.04.007.
29. Steffel J., Verhamme P., Potpara T.S., Albaladejo P., Antz M., Desteghe L. et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *Eur Heart J*. 2018;39(16):1330–1393. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy136.
30. Haim M., Hoshen M., Reges O., Rabi Y., Balicer R., Leibowitz M. Prospective National Study of the Prevalence, Incidence, Management and Outcome of a Large Contemporary Cohort of Patients with Incident Non-Valvular Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2015;4(1):e001486. https://doi.org/10.1161/JAHA.114.001486.
31. Kirchhof P., Ammentorp B., Darius H., De Caterina R., Le Heuzey J.Y., Schilling R.J. et al. Management of Atrial Fibrillation in Seven European Countries after the Publication of the 2010 ESC Guidelines on Atrial Fibrillation: Primary Results of the PREvention oF Thromboemolic Events – European Registry in Atrial Fibrillation (PREFER in AF). *Europace*. 2014;16(1):6–14. https://doi.org/10.1093/europace/eut263.
32. Kralev S., Schneider K., Lang S., Süselbeck T., Borggrefe M. Incidence and Severity of Coronary Artery Disease in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing First-Time Coronary Angiography. *PLoS ONE*. 2011;6(9):e24964. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0024964.
33. Valgimigli M., Bueno H., Byrne R.A., Collet J.P., Costa F., Jeppsson A. et al. 2017 ESC Focused Update on Dual Antiplatelet Therapy in Coronary Artery Disease Developed in Collaboration with EACTS: The Task Force for Dual Antiplatelet Therapy in Coronary Artery Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*.

2018;39(3):213–260. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx419.
34. Neumann F.J., Sousa-Uva M., Ahlsson A., Alfonso F., Banning A.P., Benedetto U. et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on Myocardial Revascularization. *Eur Heart J.* 2019;40(2):87–165. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy394.
35. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D., Ahlsson A., Atar D., Casadei B. et al. 2016 ESC Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation Developed in Collaboration with EACTS. *Eur Heart J.* 2016;37(38):2893–2962. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw210.
36. Gibson C.M., Mehran R., Bode C., Halperin J., Verheugt F.W., Wildgoose P. et al. Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing PCI. *N Engl J Med.* 2016;375(25):2423–2434. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611594.
37. Lip G.Y. H., Collet J.P., Haude M., Byrne R., Chung E.H., Fauchier L. et al. 2018 Joint European Consensus Document on the Management of Antithrombotic Therapy in Atrial Fibrillation Patients Presenting with Acute Coronary Syndrome and/or Undergoing Percutaneous Cardiovascular Interventions: A Joint Consensus Document of the European Heart Rhythm Association (EHRA), European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) Endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), latin America Heart Rhythm Society (LAHRS), and Cardiac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA). *Europace.* 2019;21(2):192–193. https://doi.org/10.1093/europace/euy174.
38. Knuuti J., Wijns W., Saraste A., Capodanno D., Barbato E., Funck-Brentano C. et al. 2019 ESC Guidelines for the Diagnosis and Management of Chronic Coronary Syndromes. *Eur Heart J.* 2020;41(3):407–477. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425.
39. Кривошеева Е.Н., Панченко Е.П., Кропачева Е.С., Добровольский А.Б., Титаева Е.В., Миронов В.М., Самко А.Н. Исходы, определяющие прогноз, и их предикторы у больных фибрилляцией предсердий, получающих многокомпонентную антитромботическую терапию в условиях клинической практики. *Кардиология.* 2020;60(8):33–45. https://doi.org/10.18087/cardio.2020.8.n1123.
40. Ikeda T., Ogawa S., Kitazono T., Nakagawara J., Minematsu K., Miyamoto S. et al. Real-World Outcomes of the Xarelto Post-Authorization Safety & Effectiveness Study in Japanese Patients with Atrial Fibrillation (XAPASS). *J Cardiol.* 2019;74(1):60–66. https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2019.01.001.
41. Волкова Э.Г., Драпкина О.М., Еганян Р.А., Кисляк О.М., Кобалава Ж.Д., Колтунов И.Е. и др. Кардиоваскулярная профилактика: национальные рекомендации. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2011;6(Прил. 2):1–64. Режим доступа: https://scardio.ru/content/images/recommendation/nacionalnye_rekomendacii_po_kardiovaskulyarnoy_profilaktike.pdf.
42. Soliman E.Z., Prineas R.J., Go A.S., Xie D., Lash J.P., Rahman M. et al. Chronic Kidney Disease and Prevalent Atrial Fibrillation: the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC). *Am Heart J.* 2010;159(6):1102–1107. https://doi.org/10.1016/j.ahj.2010.03.027.
43. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Lipid Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2013;3(Suppl.):259–305. Available at: https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO-2013-Lipids-Guideline-English.pdf.
44. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K., Redon J., Zanchetti A., Böhm M. et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2013;34(28):2159–2219. https://doi.org/10.1093/eurheartj/eht151.
45. Perk J., De Backer G., Gohlke H., Graham I., Reiner Z., Verschuren M. et al. European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by Representatives of Nine Societies and by Invited Experts). *Eur Heart J.* 2012;33(13):1635–1701. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs092.
46. Землянская О.А., Кропачева Е.С., Добровольский А.Б., Панченко Е.П. Функция почек у больных, длительно принимающих варфарин (5-летнее проспективное наблюдение). *Терапевтический архив*. 2017;89(9):78–86. https://doi.org/10.17116/terarkh201789978-86.

47. Fang M.C., Go A.S., Chang Y., Borowsky L.H., Pomernacki N.K., Udaltsova N., Singer D.E. A New Risk Scheme to Predict Warfarin-Associated Hemorrhage: The ATRIA (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation) Study. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(4):395–401. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.03.031.
48. O'Brien E.C., Simon D.N., Thomas L.E., Hylek E.M., Gersh B.J., Ansell J.E. et al. The ORBIT Bleeding Score: A Simple Bedside Score to Assess Bleeding Risk in Atrial Fibrillation. *Eur Heart J*. 2015;36(46):3258–3264. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv476.
49. Lip G.Y. H., Skjøth F., Nielsen P.B., Kjældgaard J.N., Larsen T.B. The HAS-BLED, ATRIA, and ORBIT Bleeding Scores in Atrial Fibrillation Patients Using Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants. *Am J Med*. 2018;131(5):574.e13-574.e27. https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2017.11.046.
50. Olesen J.B., Lip G.Y., Kamper A.L., Hommel K., Køber L., Lane D.A. et al. Stroke and Bleeding in Atrial Fibrillation with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2012;367(7):625–635. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1105594.
51. Godino C., Melillo F., Rubino F., Arrigoni L., Cappelletti A., Mazzone P. et al. Real-World 2-Year Outcome of Atrial Fibrillation Treatment with Dabigatran, Apixaban, and Rivaroxaban in Patients with and without Chronic Kidney Disease. *Intern Emerg Med*. 2019;14(8):1259–1270. https://doi.org/10.1007/s11739-019-02100-9.
52. Goodman S.G., Wojdyla D.M., Piccini J.P., White H.D., Paolini J.F., Nessel C.C. et al. Factors Associated with Major Bleeding Events: Insights from the ROCKET AF Trial (Rivaroxaban Once-Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation). *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(9):891–900. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.11.013.
53. Halvorsen S., Storey R.F., Rocca B., Sibbing D., Ten Berg J., Grove E.L. et al. Management of Antithrombotic Therapy after Bleeding in Patients with Coronary Artery Disease and/or Atrial Fibrillation: Expert Consensus Paper of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. *Eur Heart J*. 2017;38(19):1455–1462. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw454.
54. Little D., Chai-Adisaksopha C., Hillis C., Witt D.M., Monreal M., Crowther M.A., Siegal D.M. Resumption of Anticoagulant Therapy after Anticoagulant-Related Gastrointestinal Bleeding: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thromb Res*. 2019;175:102–109. https://doi.org/10.1016/j.thromres.2019.01.020.
55. Chai-Adisaksopha C., Hillis C., Monreal M., Witt D.M., Crowther M. Thromboembolic Events, Recurrent Bleeding and Mortality after Resuming Anticoagulant Following Gastrointestinal Bleeding. A Meta-Analysis. *Thromb Haemost*. 2015;114(4):819–825. https://doi.org/10.1160/TH15-01-0063.

REFERENCES

1. Hindricks G., Potpara T., Dagres N., Arbelo E., Bax J.J., Blomström-Lundqvist C. et al. 2020 ESC Guidelines for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation Developed in Collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2021;42(5):373–498. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612.
2. January C.T., Wann L.S., Calkins H., Chen L.Y., Cigarroa J.E., Cleveland J.C. Jr et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society in Collaboration With the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*. 2019;140(2):e125-e151. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.01.011.
3. McIntyre W. F., Conen D., Olshansky B., Halperin J.L., Hayek E., Huisman M.V. et al. Stroke-Prevention Strategies in North American Patients with Atrial Fibrillation: The GLORIA-AF Registry Program. *Clin Cardiol*. 2018;41(6):744–751. https://doi.org/10.1002/clc.22936.
4. Steinberg B.A., Gao H., Shrader P., Pieper K., Thomas L., Camm A.J. et al. International Trends in Clinical Characteristics and Oral Anticoagulation Treatment for Patients with Atrial Fibrillation: Results from the GARFIELD-AF, ORBIT-AF I, and ORBIT-AF II Registries. *Am Heart J*. 2017;194:132–140. https://doi.org/10.1002/clc.22936.
5. Ruff C.T., Giugliano R.P., Braunwald E., Hoffman E.B., Deenadayalu N., Ezekowitz M.D. et al. Comparison of the Efficacy and Safety of New Oral Anticoagulants with Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis of Randomised Trials. *Lancet*.

2014;383(9921):955–962. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62343-0.
6. Patti G., Pecen L., Lucerna M., Huber K., Rohla M., Renda G. et al. Net Clinical Benefit of Non-Vitamin K Antagonist vs Vitamin K Antagonist Anticoagulants in Elderly Patients with Atrial Fibrillation. *Am J Med*. 2019;132(6):749.e5-757.e5. https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2018.12.036.
7. Testa S., Ageno W., Antonucci E., Morandini R., Beyer-Westendorf J., Paciaroni M. et al. Management of Major Bleeding and Outcomes in Patients Treated with Direct Oral Anticoagulants: Results from the START-Event Registry. *Intern Emerg Med*. 2018;13(7):1051–1058. https://doi.org/10.1007/s11739-018-1877-z.
8. Becattini C., Franco L., Beyer-Westendorf J., Masotti L., Nitti C., Vanni S. et al. Major Bleeding with Vitamin K Antagonists or Direct Oral Anticoagulants in Real-Life. *Int J Cardiol*. 2017;227:261–266. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.11.117.
9. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J., Pan G., Singer D.E., Hacke W. et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(10):883–891. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1009638.
10. Beyer-Westendorf J., Förster K., Pannach S., Ebertz F., Gelbricht V., Thieme C. et al. Rates, Management, and Outcome of Rivaroxaban Bleeding in Daily Care: Results from the Dresden NOAC Registry. *Blood*. 2014;124(6):955–962. https://doi.org/10.1182/blood-2014-03-563577.
11. Hecker J., Marten S., Keller L., Helmert S., Michalski F., Werth S. et al. Effectiveness and Safety of Rivaroxaban Therapy in Daily-Care Patients with Atrial Fibrillation. Results from the Dresden NOAC Registry. *Thromb Haemost*. 2016;115(5):939–949. https://doi.org/10.1160/TH15-10-0840.
12. Camm A.J., Amarenco P., Haas S., Hess S., Kirchhof P., Kuhls S. et al. XANTUS: A Real-World, Prospective, Observational Study of Patients Treated with Rivaroxaban for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. *Eur Heart J*. 2016;37(14):1145–1153. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv466.
13. Tamayo S., Frank Peacock W., Patel M., Sicignano N., Hopf K.P., Fields L.E. et al. Characterizing Major Bleeding in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Pharmacovigilance Study of 27 467 Patients Taking Rivaroxaban. *Clin Cardiol*. 2015;38(2):63–68. https://doi.org/10.1002/clc.22373.
14. Steg P.G., Huber K., Andreotti F., Arnesen H., Atar D., Badimon L. et al. Bleeding in Acute Coronary Syndromes and Percutaneous Coronary Interventions: Position Paper by the Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2011;32(15):1854–1864. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr204.
15. Beyer-Westendorf J., Förster K., Ebertz F., Gelbricht V., Schreier T., Göbelt M. et al. Drug Persistence with Rivaroxaban Therapy in Atrial Fibrillation Patients-Results from the Dresden Non-Interventional Oral Anticoagulation Registry. *Europace*. 2015;17(4):530–538. https://doi.org/10.1093/europace/euu319.
16. Alberts M., Chen Y.W., Lin J.H., Kogan E., Twyman K., Milentijevic D. Risks of Stroke and Mortality in Atrial Fibrillation Patients Treated With Rivaroxaban and Warfarin. *Stroke*. 2020;51(2):549–555. https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.119.025554.
17. Kitazono T., Ikeda T., Ogawa S., Nakagawara J., Minematsu K., Miyamoto S. et al. Real-World Outcomes of Rivaroxaban Treatment in Elderly Japanese Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Heart Vessels*. 2020;35(3):399–408. https://doi.org/10.1007/s00380-019-01487-x.
18. Miyamoto S., Ikeda T., Ogawa S., Kitazono T., Nakagawara J., Minematsu K. et al. Clinical Risk Factors of Thromboembolic and Major Bleeding Events for Patients with Atrial Fibrillation Treated with Rivaroxaban in Japan. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2020;29(4):104584. https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.104584.
19. Berg D.D., Ruff C.T., Jarolim P., Giugliano R.P., Nordio F., Lanz H.J. et al. Performance of the ABC Scores for Assessing the Risk of Stroke or Systemic Embolism and Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation in ENGAGE AF-TIMI 48. *Circulation*. 2019;139(6):760–771. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038312.
20. Wallentin L., Hijazi Z., Andersson U., Alexander J.H., De Caterina R., Hanna M. et al. Growth Differentiation Factor 15, a Marker of Oxidative Stress and Inflammation, for Risk Assessment in Patients with Atrial Fibrillation: Insights from the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) Trial. *Circulation*. 2014;130(21):1847–1858. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011204.
21. Hagström E., James S.K., Bertilsson M., Becker R.C., Himmelmann A., Husted S. et al. Growth Differentiation Factor-15 Level Predicts Major Bleeding and Cardiovascular Events in Patients with Acute Coronary Syndromes: Results from the PLATO Study. *Eur Heart J*. 2016;37(16):1325–1333. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv491.

22. Ruff C.T., Giugliano R.P., Braunwald E., Murphy S.A., Brown K., Jarolim P. et al. Cardiovascular Biomarker Score and Clinical Outcomes in Patients With Atrial Fibrillation: A Subanalysis of the ENGAGE AF-TIMI 48 Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*. 2016;1(9):999–1006. https://doi.org/10.1001/jamacardio.2016.3311.
23. Christersson C., Wallentin L., Andersson U., Alexander J.H., Ansell J., De Caterina R. et al. D-Dimer and Risk of Thromboembolic and Bleeding Events in Patients with Atrial Fibrillation – Observations from the ARISTOTLE Trial. *J Thromb Haemost*. 2014;12(9):1401–1412. https://doi.org/10.1111/jth.12638.
24. Hijazi Z., Oldgren J., Siegbahn A., Wallentin L. Application of Biomarkers for Risk Stratification in Patients with Atrial Fibrillation. *Clin Chem*. 2017;63(1):152–164. https://doi.org/10.1373/clinchem.2016.255182.
25. Steinberg B.A., Shrader P., Pieper K., Thomas L., Allen L.A., Ansell J. et al. Frequency and Outcomes of Reduced Dose Non-Vitamin K Antagonist Anticoagulants: Results From ORBIT-AF II (The Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation II). *J Am Heart Assoc*. 2018;7(4):e007633. https://doi.org/10.1161/JAHA.117.007633.
26. Staerk L., Gerds T.A., Lip G.Y. H., Ozenne B., Bonde A.N., Lamberts M. et al. Standard and Reduced Doses of Dabigatran, Rivaroxaban and Apixaban for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: A Nationwide Cohort Study. *J Intern Med*. 2018;283(1):45–55. https://doi.org/10.1111/joim.12683.
27. Arbel R., Sergienko R., Hammerman A., Greenberg-Dotan S., Batat E., Avnery O., Ellis M.H. Effectiveness and Safety of Off-Label Dose-Reduced Direct Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation. *Am J Med*. 2019;132(7):847.e3-855.e3. https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2019.01.025.
28. Xing L.Y., Barcella C.A., Sindet-Pedersen C., Bonde A.N., Gislason G.H., Olesen J.B. Dose Reduction of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation: A Danish Nationwide Cohort Study. *Thromb Res*. 2019;178:101–109. https://doi.org/10.1016/j.thromres.2019.04.007.
29. Steffel J., Verhamme P., Potpara T.S., Albaladejo P., Antz M., Desteghe L. et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *Eur Heart J*. 2018;39(16):1330–1393. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy136.
30. Haim M., Hoshen M., Reges O., Rabi Y., Balicer R., Leibowitz M. Prospective National Study of the Prevalence, Incidence, Management and Outcome of a Large Contemporary Cohort of Patients with Incident Non-Valvular Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2015;4(1):e001486. https://doi.org/10.1161/JAHA.114.001486.
31. Kirchhof P., Ammentorp B., Darius H., De Caterina R., Le Heuzey J.Y., Schilling R.J. et al. Management of Atrial Fibrillation in Seven European Countries after the Publication of the 2010 ESC Guidelines on Atrial Fibrillation: Primary Results of the PREvention of Thromboemolic Events – European Registry in Atrial Fibrillation (PREFER in AF). *Europace*. 2014;16(1):6–14. https://doi.org/10.1093/europace/eut263.
32. Kralev S., Schneider K., Lang S., Süselbeck T., Borggrefe M. Incidence and Severity of Coronary Artery Disease in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing First-Time Coronary Angiography. *PLoS ONE*. 2011;6(9):e24964. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0024964.
33. Valgimigli M., Bueno H., Byrne R.A., Collet J.P., Costa F., Jeppsson A. et al. 2017 ESC Focused Update on Dual Antiplatelet Therapy in Coronary Artery Disease Developed in Collaboration with EACTS: The Task Force for Dual Antiplatelet Therapy in Coronary Artery Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2018;39(3):213–260. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx419.
34. Neumann F.J., Sousa-Uva M., Ahlsson A., Alfonso F., Banning A.P., Benedetto U. et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on Myocardial Revascularization. *Eur Heart J*. 2019;40(2):87–165. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy394.
35. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D., Ahlsson A., Atar D., Casadei B. et al. 2016 ESC Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation Developed in Collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016;37(38):2893–2962. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw210.
36. Gibson C.M., Mehran R., Bode C., Halperin J., Verheugt F.W., Wildgoose P. et al. Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing PCI. *N Engl J Med*. 2016;375(25):2423–2434. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611594.
37. Lip G.Y. H., Collet J.P., Haude M., Byrne R., Chung E.H., Fauchier L. et al. 2018 Joint European Consensus

Document on the Management of Antithrombotic Therapy in Atrial Fibrillation Patients Presenting with Acute Coronary Syndrome and/or Undergoing Percutaneous Cardiovascular Interventions: A Joint Consensus Document of the European Heart Rhythm Association (EHRA), European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) Endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), latin America Heart Rhythm Society (LAHRS), and Cardiac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA). *Europace*. 2019;21(2):192–193. https://doi.org/10.1093/europace/euy174.

38. Knuuti J., Wijns W., Saraste A., Capodanno D., Barbato E., Funck-Brentano C. et al. 2019 ESC Guidelines for the Diagnosis and Management of Chronic Coronary Syndromes. *Eur Heart J*. 2020;41(3):407–477. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425.
39. Krivosheeva E.N., Panchenko E.P., Kropacheva E.S., Dobrovolsky A.B., Titaeva E.V., Mironov V.M., Samko A.N. Prediction-Determining Outcomes and Their Predictors in Atrial Fibrillation Patients Receiving Multicomponent Antithrombotic Therapy in Real Clinical Practice. *Kardiologiya = Cardiology*. 2020;60(8):33–45. (In Russ.) https://doi.org/10.18087/cardio.2020.8.n1123.
40. Ikeda T., Ogawa S., Kitazono T., Nakagawara J., Minematsu K., Miyamoto S. et al. Real-World Outcomes of the Xarelto Post-Authorization Safety & Effectiveness Study in Japanese Patients with Atrial Fibrillation (XAPASS). *J Cardiol*. 2019;74(1):60–66. https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2019.01.001.
41. Volkova E.G., Drapkina O.M., Yeganyan R.A., Kislyak O.M., Kobalava Zh.D., Koltunov I.E. et al. Cardiovascular Prophylaxi:s National Guidelines. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2011;6(Suppl. 2):1–64. (In Russ.) Available at: https://scardio.ru/content/images/recommendation/nacionalnye_rekomendacii_po_kardiovaskulyarnoy_profilaktike.pdf.
42. Soliman E.Z., Prineas R.J., Go A.S., Xie D., Lash J.P., Rahman M. et al. Chronic Kidney Disease and Prevalent Atrial Fibrillation: the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC). *Am Heart J*. 2010;159(6):1102–1107. https://doi.org/10.1016/j.ahj.2010.03.027.
43. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Lipid Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2013;3(Suppl.):259–305. Available at: https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO-2013-Lipids-Guideline-English.pdf.
44. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K., Redon J., Zanchetti A., Böhm M. et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2013;34(28):2159–2219. https://doi.org/10.1093/eurheartj/eht151.
45. Perk J., De Backer G., Gohlke H., Graham I., Reiner Z., Verschuren M. et al. European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by Representatives of Nine Societies and by Invited Experts). *Eur Heart J*. 2012;33(13):1635–1701. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs092.
46. Zemlyanskaya O.A., Kropacheva E.S., Dobrovolsky A.B., Panchenko E.P. Renal Function in Patients Receiving Long-Term Warfarin Therapy: A Five-Year Prospective Follow-Up. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*. 2017;89(9):78–86. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/terarkh201789978-86.
47. Fang M.C., Go A.S., Chang Y., Borowsky L.H., Pomernacki N.K., Udaltsova N., Singer D.E. A New Risk Scheme to Predict Warfarin-Associated Hemorrhage: The ATRIA (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation) Study. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(4):395–401. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.03.031.
48. O'Brien E.C., Simon D.N., Thomas L.E., Hylek E.M., Gersh B.J., Ansell J.E. et al. The ORBIT Bleeding Score: A Simple Bedside Score to Assess Bleeding Risk in Atrial Fibrillation. *Eur Heart J*. 2015;36(46):3258–3264. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv476.
49. Lip G.Y. H., Skjøth F., Nielsen P.B., Kjældgaard J.N., Larsen T.B. The HAS-BLED, ATRIA, and ORBIT Bleeding Scores in Atrial Fibrillation Patients Using Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants. *Am J Med*. 2018;131(5):574.e13-574.e27. https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2017.11.046.
50. Olesen J.B., Lip G.Y., Kamper A.L., Hommel K., Køber L., Lane D.A. et al. Stroke and Bleeding in Atrial Fibrillation with Chronic Kidney Disease.

N Engl J Med. 2012;367(7):625–635. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1105594.
51. Godino C., Melillo F., Rubino F., Arrigoni L., Cappelletti A., Mazzone P. et al. Real-World 2-Year Outcome of Atrial Fibrillation Treatment with Dabigatran, Apixaban, and Rivaroxaban in Patients with and without Chronic Kidney Disease. *Intern Emerg Med*. 2019;14(8):1259–1270. https://doi.org/10.1007/s11739-019-02100-9.
52. Goodman S.G., Wojdyla D.M., Piccini J.P., White H.D., Paolini J.F., Nessel C.C. et al. Factors Associated with Major Bleeding Events: Insights from the ROCKET AF Trial (Rivaroxaban Once-Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation). *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(9):891–900. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.11.013.
53. Halvorsen S., Storey R.F., Rocca B., Sibbing D., Ten Berg J., Grove E.L. et al. Management of Antithrombotic Therapy after Bleeding in Patients with Coronary Artery Disease and/or Atrial Fibrillation: Expert Consensus Paper of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. *Eur Heart J*. 2017;38(19):1455–1462. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw454.
54. Little D., Chai-Adisaksopha C., Hillis C., Witt D.M., Monreal M., Crowther M.A., Siegal D.M. Resumption of Anticoagulant Therapy after Anticoagulant-Related Gastrointestinal Bleeding: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thromb Res*. 2019;175:102–109. https://doi.org/10.1016/j.thromres.2019.01.020.
55. Chai-Adisaksopha C., Hillis C., Monreal M., Witt D.M., Crowther M. Thromboembolic Events, Recurrent Bleeding and Mortality after Resuming Anticoagulant Following Gastrointestinal Bleeding. A Meta-Analysis. *Thromb Haemost*. 2015;114(4):819–825. https://doi.org/10.1160/TH15-01-0063.

Информация об авторах:
Кропачева Екатерина Станиславовна, к.м.н., старший научный сотрудник отдела клинических проблем атеротромбоза, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии; 121552, Россия, Москва, 3-я Черепковская ул., д. 15а, стр. 1; KateKrab@list.ru
Кривошеева Елена Николаевна, младший научный сотрудник отдела клинических проблем атеротромбоза, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии; 121552, Россия, Москва, 3-я Черепковская ул., д. 15а, стр. 1; lena-4ka@yandex.ru
Панченко Елизавета Павловна, д.м.н., профессор, руководитель отдела клинических проблем атеротромбоза, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии; 121552, Россия, Москва, 3-я Черепковская ул., д. 15а, стр. 1; lizapanchenko@mail.ru

Information about the authors:
Ekaterina S. Kropacheva, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Atherothrombosis Clinical Problems, National Medical Research Center of Cardiology; 15a, Bldg. 1, 3rd Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia; KateKrab@list.ru
Elena N. Krivosheeva, Junior Researcher, Department of Atherothrombosis Clinical Problems, National Medical Research Center of Cardiology; 15a, Bldg. 1, 3rd Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia; lena-4ka@yandex.ru
Elizaveta P. Panchenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Atherothrombosis Clinical Problems, National Medical Research Center of Cardiology; 15a, Bldg. 1, 3rd Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia; lizapanchenko@mail.ru

https://doi.org/10.21518/2307-1109-2021-11-1-89-105

BY-NC-ND

Обзорная статья / Review article

Современные представления о месте ацетилсалициловой кислоты в лечении больных с различными проявлениями атеротромбоза

Е.П. Панченко, ORCID: 0000-0002-1174-2574, lizapanchenko@mail.ru
Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии; 121552, Россия, Москва, 3-я Черепковская ул., д. 15а

Резюме

Обзор посвящен анализу значимости ацетилсалициловой кислоты (АСК) в первичной и вторичной профилактике различных проявлений атеротромбоза. Рассмотрены результаты исследований последних лет: ARRIVE, ASPREE, ASCEND, на основании которых сформирована доказательная база применения сниженных малых доз АСК (75–100 мг) с целью первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), включая пациентов с сахарным диабетом. Тем не менее вопрос о значимости АСК в первичной профилактике ССЗ окончательно не решен, так как результаты последнего исследования TIPS-3, опубликованного в 2020 г., показали, что комбинация кишечнорастворимой АСК с полипилюлей, состоящий из статина и трех гипотензивных препаратов, по сравнению с плацебо снижает частоту сердечно-сосудистых эпизодов (ССЭ) у лиц без ССЗ, но имеющих средний сердечно-сосудистый риск.
АСК является незыблемым компонентом двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТТ) у больных острыми коронарными синдромами (ОКС), у пациентов с коронарной болезнью сердца, подвергнутых плановому стентированию. В последнее время получены доказательства о влиянии кровотечений на определяющие прогноз исходы, поэтому наметилась отчетливая тенденция к сокращению длительности периода лечения аспирином у пациентов с фибрилляцией предсердий и ОКС или подвергнутых плановому стентированию. Новое направление – усиление терапии АСК с помощью второго антитромботического препарата у больных со стабильными проявлениями атеротромбоза, имеющими высокий риск тромботических осложнений. Так, современные рекомендации предлагают усилить терапию АСК с помощью сосудистой дозы ривароксабана (2,5 мг 2 р/день) или ингибитора P_2Y_{12}-рецепторов тромбоцитов. АСК представляется классическим антиагрегантом и важнейшим партнером для новых антитромботических препаратов.

Ключевые слова: ацетилсалициловая кислота, первичная и вторичная профилактика сердечно-сосудистых событий, острые коронарные синдромы, двойная антитромбоцитарная терапия, многокомпонентная антитромботическая терапия, атеросклероз периферических артерий

Для цитирования: Панченко Е.П. Современные представления о месте ацетилсалициловой кислоты в лечении больных с различными проявлениями атеротромбоза. *Атеротромбоз.* 2021;11(1):89–105. https://doi.org/10.21518/2307-1109-2021-11-1-89-105.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Modern concepts of the place of acetylsalicylic acid in the treatment of patients with various manifestations of atherothrombosis

Elizaveta P. Panchenko, ORCID: 0000-0002-1174-2574, lizapanchenko@mail.ru
National Medical Research Center of Cardiology; 15a, 3rd Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia

Abstract

The review is devoted to the analysis of the significance of acetylsalicylic acid (ASA) in the primary and secondary prevention of various manifestations of atherothrombosis. The results of the ARRIVE, ASPREE and ASCEND studies are considered, based on which the evidence base for the use of reducedlow-dose ASA (75-100 mg) for primary prevention of cardiovascular diseases (CVD), including patients with diabetes mellitus is formed. Nevertheless, the question of the significance of ASA in primary prevention of CVDs has not been finally resolved, because the results of thelatest TIPS-3 study, published in 2020, showed that the combination of enteric-coated ASA with a polypill consisting of a statin and three hypotensive drugs, compared with placebo, reduces the frequency of cardiovascular episodes (CVEs) in individuals without CVDs but with average cardiovascular risk.
ASA is an immutable component of dual antiplatelet therapy (DAPT) in patients with acute coronary syndromes (ACS), in patients with coronary heart disease, subjected to planned stenting. Recently, evidence has been obtained about the impact of bleeding on prognostic outcomes, so there is a clear trend to reduce the duration of aspirin therapy in patients with atrial fibrillation and ACS or undergoing

© Панченко Е.П., 2021

planned stenting. A new trend is enhancement of ASA therapy with a second antithrombotic drug in patients with stable manifestations of atherothrombosis with high risk of thrombotic complications. Thus, modern recommendations suggest to enhance ASA therapy with a vascular dose of rivaroxaban (2.5 mg 2 p/day) or a P2Y12-receptor platelet inhibitor. ASA appears to be a classic antiaggregant and an essential partner for new antithrombotic drugs.

Keywords: acetylsalicylic acid, primary and secondary prevention of cardiovascular events, acute coronary syndromes, dual antiplatelet therapy, multicomponent antithrombotic therapy, peripheral artery atherosclerosis

For citation: Panchenko E.P. Modern concepts of the place of acetylsalicylic acid in the treatment of patients with various manifestations of atherothrombosis. *Aterotromboz = Atherothrombosis*. 2021;11(1):89–105. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2307-1109-2021-11-1-89-105.

Conflict of interest: the author declares no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Ацетилсалициловая кислота (АСК) более 100 лет известна в качестве препарата и на сегодняшний день сохраняет свое место в классификации антитромбоцитарных препаратов (*рис.*). В последние десятилетия были созданы новые, более мощные антитромбоцитарные препараты, заставившие сомневаться в значимости АСК, однако в большинстве ситуаций они скорее не вытеснили АСК, а обрели в ее лице надежного партнера для длительного лечения пациентов.

Начиная разговор об антитромбоцитарных препаратах, стоит напомнить, что тромбоцит не имеет ядра, и поэтому в нем не происходит ресинтеза белка; в кровотоке тромбоцит живет 7 дней, поэтому тромбоциты, подвергнутые воздействию антиагреганта с необратимым действием, не могут восстановить свою функцию. Механизм действия АСК связан с необратимым ингибированием ЦОГ-1, что приводит к уменьшению образования тромбоксана А2 (ТХА2). АСК быстро всасывается в желудок и тонкий кишечник. Пиковая концентрация в плазме достигается за 30–40 мин, кишечнорастворимым формам для достижения пиковой концентрации требуется около 3–4 ч. Функцию тромбоцитов АСК начинает подавлять уже через 60 мин. Из-за необратимости действия на тромбоциты эффект АСК длится весь период жизни тромбоцита (около 7 дней).

Более 15 лет назад [1] было показано, что эффективность профилактики АСК зависит от риска сосудистого события: чем выше его риск, тем выше эффективность. У каждого лекарства обычно рассматривают пользу, выражающуюся для АСК в виде количества больных, у которых препарат предотвратит один сердечно-сосудистый эпизод (ССЭ) на 1 000 пролеченных пациентов в год, и вред, выражающийся в количестве больных, у которых АСК вызовет 1 крупное желудочно-кишечное кровотечение (ЖКК) на 1 000 пролеченных пациентов в год. Количество крупных ЖКК составляет 1–2 на 1 000 пролеченных в год, а число предотвращенных ССЭ возрастает от 1–2 при использовании АСК в первичной профилактике до 10 на 1 000 пролеченных больных стабильной

РИСУНОК. Классификация антитромбоцитарных препаратов (антиагрегантов)
FIGURE. Classification of antiplatelet drugs (antiaggregants)

1. Ацетилсалициловая кислота (АСК).
2. Ингибиторы P_2Y_{12}-рецепторов тромбоцитов:
- Тиенопиридины:
  - 1-е поколение – тиклопидин;
  - 2-е поколение – клопидогрел;
  - 3-е поколение – прасугрел;
- Тикагрелор (циклопентилтриазолопиримидин).
3. Ингибитор PAR-рецепторов – ворапаксар.

Для внутривенного введения:
4. Ингибиторы IIb/IIIa-рецепторов тромбоцитов:
- Абсиксимаб;
- Руцироmаб;
- Тирофибан;
- Эптифибатид.
5. Кангрелор (внутривенный ингибитор P_2Y_{12}-рецепторов тромбоцитов – аналог аденозинтрифосфата (АТФ).

ишемической болезнью сердца (ИБС), 20 – перенесших инфаркт миокарда (ИМ) и 50 – больных острым коронарным синдромом (ОКС).

История применения АСК в кардиологии началась около 50 лет назад, в то время использовались очень большие дозы (500–1 500 мг), однако в последующем было показано, что для достижения антитромбоцитарного эффекта достаточно 75–100–150 мг/сут. Следует отметить, что при снижении дозы уменьшается негативное воздействие АСК на желудок, а воздействие на частоту ССЭ не страдает [2, 3].

ПЕРВИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ СОБЫТИЙ

В последние годы наибольшие изменения в отношении предотвращения ССЭ произошли в первичной профилактике, обусловленные появлением результатов нескольких исследований, посвященных этой проблеме. В исследование по первичной профилактике ARRIVE [4] включили 12 546 пациентов со средним риском развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в возрасте не менее 55 лет для мужчин и не менее 60 лет для женщин. В исследование не включали больных с высоким риском кровотечений из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и других кровотечений, а также больных сахарным диабетом (СД). Исследование проводилось с 2007 по 2016 г. в 501 центре. В группу кишечнорастворимой формы аспирина было рандомизировано 6 270 больных и 9 276 пациентов – в группу плацебо. Медиана наблюдения составила 60 мес. Первичная конечная точка (ПКТ) эффективности представляла собой сумму следующих событий: сердечно-сосудистая смерть (ССС), инфаркт миокарда (ИМ), нестабильная стенокардия (НС), ишемический инсульт (ИИ), транзиторная ишемическая атака (ТИА). Анализ ПКТ проводился на популяции пациентов, получивших хотя бы одну дозу препарата. ПКТ безопасности была сумма кровотечений и других побочных явлений, определенная в той же популяции больных. Накопительная частота ПКТ эффективности, суммы ИМ, ИИ и ССС, а также отдельный анализ накопительной частоты ССС, ИМ и инсульта оказались одинаковыми в группах аспирина и плацебо. Группы аспирина и плацебо достоверно различались лишь по частоте кровотечений в ЖКТ, которых было существенно больше у пациентов, получавших аспирин. Риск развития ИМ был ниже в группе аспирина, но недостоверно. Среди ограничений исследования, которые могли бы оказать влияние на результаты, следует отметить, что до 40% лиц не соблюдали режима терапии, а кроме того, протокол исследования предусматривал редкий (1 р/год) контакт с пациентами. Также следует отметить, что реальное количество событий за 10 лет оказалось меньше ожидаемого (17%): в группе АСК – 8,43%, в группе плацебо – 8,8%. Организаторы исследования предполагают, что используемый авторами калькулятор определения риска ССЗ устарел и требует модификации. На результаты исследования также могло оказать влияние более широкое применение гипотензивных и гиполипидемических препаратов.

Вторым исследованием по первичной профилактике, показавшим, что малые дозы аспирина у пожилых лиц без ССЗ не снижают его риск, но повышают риск кровотечений в ЖКТ, было ASPREE [5], опубликованное также в 2018 г. В исследование включили 19 114 чел., не имевших ССЗ, деменции и инвалидности в возрасте ⩾ 70 лет. Исследование проводилось с 2010 по 2014 г. в США и Австралии. Рандомизация проводилась в две группы: в группу получавших кишечнорастворимую форму аспирина включили 9 525 лиц и 9589 – в группу плацебо. Медиана наблюдения составила 4,7 года. Накопительная частота ССЗ за 6 лет наблюдения, объединившая фатальную ИБС, ИМ, фатальный и нефатальный инсульты, госпитализацию в связи с хронической сердечной недостаточностью

(ХСН), оказалась одинаковой в группе аспирина и плацебо и составила соответственно 10,7 и 11,3 событий на 1 000 человеко-лет: отношение шансов (ОШ) 0,95; 95% ДИ: 0,83–1,08. В то же время крупных кровотечений у больных, получавших аспирин, было ощутимо больше, чем у получавших плацебо – соответственно 8,6 и 6,2 события на 1 000 человеко-лет: ОШ 1,38; 95% ДИ: 1,18–1 62; p < 0,001.

Результаты этих исследований нашли свое отражение в изменениях американских рекомендаций по первичной профилактике ССЗ 2019 г. [6]. Так, доказательность применения малых доз АСК (75–100 мг) с целью первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний снизилась до класса IIb и уровня А. Назначение аспирина может быть рассмотрено лишь у лиц 40–70 лет с высоким риском ССЗ, не имеющих повышенного риска кровотечений. В рекомендациях также указано, что малые дозы АСК (75–100 мг) с целью первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний не следует рутинно назначать лицам > 70 лет, так же как и лицам любого возраста с высоким риском кровотечений.

В 2018 г. были опубликованы результаты еще одного исследования – ASCEND [7], посвященного изучению роли малых доз АСК в первичной профилактике ССЗ у пациентов с сахарным диабетом (СД). В исследование было включено 15 480 пациентов с СД, не имевших на момент включения признаков ССЗ; возраст пациентов был ⩾ 40 лет, исследование продолжалось с 2005 по 2011 г., медиана наблюдения составила 7,4 года. В группе аспирина оказалось 7 740 пациентов с СД, которые получали 100 мг препарата, в группе плацебо – 7 740 пациентов с СД. ПКТ эффективности была определена как сумма событий, включавшая фатальные и нефатальные ИМ, нефатальные инсульты (кроме верифицированных геморрагических инсультов), ТИА, ССС (кроме смерти от внутричерепного кровоизлияния). ПКТ безопасности определяли как большое кровотечение, включая внутричерепное, внутриглазное с потерей зрения, крупное кровотечение из ЖКТ или иной локализации, послужившее основанием для госпитализации, переливания крови или приведшее к смерти пациента. В группе аспирина по сравнению с группой плацебо отмечалось меньше крупных сердечно-сосудистых событий: соответственно 8,5 и 9,6%; ОШ 0,88; 95% ДИ: 0,79–0,97; p = 0,01. Так же как и в других исследованиях, частота больших кровотечений среди получавших аспирин была больше: соответственно 4,1 и 3,2%; ОШ 1,29; 95% ДИ: 1,09–1,52; p = 0,003. Необходимо отметить, что в структуре кровотечений преобладали кровотечения из ЖКТ (до 25%). Следует подчеркнуть, что абсолютное снижение больших сердечно-сосудистых событий нивелировалось увеличением крупных кровотечений, включая больных с высоким сердечно-сосудистым риском. Еще одним выводом исследования ASCEND стало отсутствие снижения выявления рака ЖКТ и другой локализации в группе принимавших аспирин по сравнению с группой плацебо на протяжении 7,4 лет наблюдения.

В 2019 г. впервые с 2013 г. обновились рекомендации по профилактике ССЗ у больных СД [8]. Результаты исследования ASCEND и других исследований по изучению эффективности АСК в первичной профилактике были учтены в рекомендациях 2019 г., в которых класс и уровень доказательности эффективности аспирина понизился. С целью первичной профилактики при отсутствии явных противопоказаний применение АСК в дозе 75–100 мг в сутки может быть рассмотрено у больных СД с высоким риском ССЗ (класс IIb, уровень А). У больных СД и с умеренным риском ССЗ применение АСК с целью первичной профилактики не рекомендовано. С целью первичной профилактики кровотечений из ЖКТ при использовании малых доз АСК эксперты рекомендуют назначение ингибиторов протонного насоса

(ИПН). Следует подчеркнуть, что у больных СД в сочетании с ишемической болезнью сердца или мозга, а также при наличии атеросклеротического поражения сонных артерий или артерий нижних конечностей монотерапия низкими дозами АСК (75–100 мг) или в сочетании со вторым антитромботическим препаратом остается важнейшим компонентом вторичной профилактики ССЗ.

Вопрос о целесообразности применения АСК с целью первичной профилактики не решен окончательно, и доказательством тому служат результаты исследования TIPS-3, обнародованные в ноябре 2020 г. на ежегодной сессии Американской ассоциации кардиологов [9]. Исследование касалось первичной профилактики у 5 713 лиц, имеющих средний риск ССЗ, большинство (87%) из которых проживало в Индии, в Бангладеш, на Филиппинах и в Малайзии. Особенности исследования заключались в изучении эффективности полипилюли, состоящей из 4 препаратов: 40 мг симвастатина, 100 мг атенолола, 25 мг гидрохлортиазида, 10 мг рамиприла в сочетании с кишечнорастворимой формой АСК. В исследовании предусматривалось плацебо для полипилюли и АСК. Таким образом, применение т.н. факториального дизайна 2 х 2 х 2 позволило сравнить исходы на протяжении 4,6 лет наблюдения в 4 группах: 1-я – полипилюля + АСК, 2-я – полилипилюля + плацебо АСК, 3-я – плацебо-полипилюля + АСК, 4-я – плацебо-полипилюля + плацебо АСК. Первичной конечной точкой была накопительная суммарная частота следующих событий: ССС, ИМ, ИИ, ХСН, успешные реанимации, реваскуляризации в любом артериальном бассейне в 4 группах. Помимо других важных результатов, которые не являются темой данной статьи, было обнаружено, что частота выявления ПКТ у пациентов среднего риска, принимающих полипилюлю и АСК, была достоверно меньше частоты, обнаруженной в группе двойного плацебо: соответственно 4,1 против 5,8%; ОШ 0,69; 95% ДИ: 0,50–0,97. Иными словами, у пациентов среднего риска ССЗ, получавших полипилюлю вместе с АСК, относительный риск развития ССЗ был на 31% (абсолютный риск – на 1,7%) ниже, чем в группе двойного плацебо. Таким образом, результаты этого крупного рандомизированного исследования показали, что комбинация кишечнорастворимой АСК с полипилюлей, состоящей из статина и 3 гипотензивных препаратов, по сравнению с плацебо снижает частоту ССЭ у лиц без ССЗ, но имеющих средний сердечно-сосудистый риск.

АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА И ОСТРЫЕ КОРОНАРНЫЕ СИНДРОМЫ

Эффективность АСК у больных ОКС без подъема сегмента ST была показана в 1980-х гг. в четырех исследованиях [10–13]. У больных НС и мелкоочаговым ИМ добавление АСК к терапии снижало риск смерти и ИМ. В трех исследованиях [10–12], выполненных в США и Канаде, была изучена эффективность больших доз АСК (1 300, 650 и 325 мг). В европейском исследовании, организованном группой RISK [13], была показана эффективность значительно меньшей дозы – 75 мг.

Необходимость применения АСК больными ИМ с подъемом сегмента ST (ИМспST) впервые была показана в исследовании ISIS-2 [14], которое было организовано, когда еще была допустима группа плацебо по антитромботической терапии ИМспST. В исследовании сравнивались исходы в четырех группах: плацебо, АСК 160 мг, стрептокиназа 1,5 млн ед. внутривенно и группа комбинированной терапии стрептокиназой и АСК. В этом исследовании впервые было показано, что у больных ИМ с подъемом сегмента ST введение стрептокиназы в первые часы ИМ достоверно уменьшает частоту сердечно-сосудистой смерти. Кроме того, было показано, что назначение 160 мг кишечнорастворимой АСК практически одинаково со стрептокиназой в отношении частоты ССС через 1 мес.: соответственно 10,7 и 10,4%.

Минимальное число ССС было достигнуто в группе комбинированной терапии: 1,5 млн ед. стрептокиназы и 160 мг АСК (8,0%). Это исследование было первым, показавшим необходимость применения АСК в дополнение к восстановлению проходимости тромболитиком у больных ИМспST.

Вторым дезагрегантом, показавшим свою чуть большую, чем АСК, эффективность у больных, недавно перенесших ИМ, инсульт или страдающих атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей (АПАНК), был клопидогрел. Он оказался эффективнее в отношении предотвращения ССС, инфаркта и инсульта [15]. Новый антитромбоцитарный препарат, в отличие от АСК, обладал иным механизмом действия и после получения результатов о его преимуществах перед АСК у больных высокого риска был изучен у больных ОКС без подъема сегмента ST на ЭКГ в исследовании CURE [16]. Результаты этого исследования впервые доказали целесообразность добавления к АСК второго антитромбоцитарного препарата – клопидогрела – у больных ОКС без подъема сегмента ST на ЭКГ. Важно, что польза от т.н. двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТТ), состоящей из АСК и клопидогрела, по сравнению с монотерапией АСК начала проявляться к концу первых суток вне зависимости от тяжести проявлений ОКС. Практически одновременно были установлены преимущества присоединения клопидогрела к АСК у больных ОКС без подъема сегмента ST, подвергнутых ангиопластике и стентированию [17]. Преимущества ДАТТ были установлены и у больных ИМ с подъемом сегмента ST на ЭКГ [18]. После получения результатов вышеупомянутых исследований появляется термин ДАТТ, который остается актуальным и по сей день для пациентов с ОКС и для больных, подвергнутых плановому чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ).

Появившиеся в начале 2000-х гг. более мощные антиагреганты прасугрел и тикагрелор были сравнены с клопидогрелом в исследованиях с использованием инвазивной стратегии лечения у больных с обоими видами ОКС [19–21]. Тикагрелор и с некоторыми ограничениями прасугрел обнаружили преимущества по сравнению с клопидогрелом в составе ДАТТ у больных ОКС и потеснили клопидогрел, заняв первые позиции в рекомендациях по лечению пациентов с ОКС. Следует подчеркнуть, что позиция АСК в составе ДАТТ с более мощными ингибиторами P_2Y_{12}-рецепторов при всех видах ОКС оставалась незыблемой.

К настоящему времени стало очевидным, что многое изменилось с момента появления клопидогрела и первых голометаллических стентов. Во-первых, улучшилось качество стентов за счет лекарственного покрытия, что способствовало уменьшению частоты возникновения тромбозов стента. Во-вторых, появились новые технологии, такие как внутрисосудистый ультразвук, возможность оценки коронарного резерва, что, несомненно, улучшило результаты ЧКВ. В-третьих, появились более мощные, чем клопидогрел, ингибиторы P_2Y_{12} (тикагрелор и прасугрел). В-четвертых, вторичная профилактика сердечно-сосудистых событий (воздействие на артериальную гипертонию и дислипидемию) стала более жесткой. Активное внедрение антитромботической терапии в лечение пациентов с атеротромбозом обозначило проблему кровотечений и их влияния на прогноз больных. Все вышесказанное способствовало организации исследований, целью которых было выяснение возможности сокращения сроков ДАТТ и даже применения монотерапии одним, более мощным, чем АСК, антитромбоцитарным препаратом.

Метаанализ [22], объединивший пять рандомизированных исследований, проведенных в 2001–2020 гг., поставил своей целью изучить возможность безопасного укорочения периода лечения АСК после ЧКВ. Целью анализа было сравнить уменьшение длительности периода

лечения АСК до 1–3 мес. с продолжением монотерапии ингибитором P_2Y_{12} с 12-месячной ДАТТ (АСК + ингибитор P_2Y_{12}) в отношении больших ишемических событий и кровотечений. Всего в метаанализ включили 32 145 больных, из которых 14 095 (43,8%) имели стабильную стенокардию, а 18 046 (56,1%) были подвергнуты ЧКВ в связи с ОКС. В экспериментальной ветви клопидогрел использовался у 16,5%, а прасугрел или тикагрелор – у большинства (83,5%) больных. За период наблюдения после ЧКВ, составивший 12–15 мес., случилось 820 кровотечений и 937 крупных ишемических событий. Метаанализ показал, что у больных стабильной ИБС и ОКС укорочение периода терапии АСК до 1–3 мес. с продолжением лечения ингибиторами P_2Y_{12} снижает риск кровотечений (относительный риск (ОР) 0,5; 95% ДИ: 0,41–0,61) без увеличения риска больших ишемических событий (ОР 0,85; 95% ДИ: 0,70–1,03).

Результаты вышеупомянутых исследований и их метаанализ нашли свое отражение в рекомендациях Европейского общества кардиологов по лечению пациентов с ОКС без подъема ST (ОКСбпST) 2020 г. [23]. Определяющим моментом в длительности ДАТТ после ОКСбпST является риск кровотечения. У больных с низким риском кровотечения длительность ДАТТ (состоящая из АСК и ингибитора P_2Y_{12} с известными преимуществами прасугрела и тикагрелора) может длиться до 12 мес., однако у пациентов, принимающих в составе ДАТТ тикагрелор, АСК можно отменить после 3 мес. терапии и продолжить монотерапию тикагрелором. У пациентов с высоким риском кровотечения предлагается выбрать ДАТТ, состоящую из клопидогрела и АСК, и продолжить ее в течение 3 мес., после чего отменить клопидогрел и продолжить АСК. Если у пациента крайне высокий риск кровотечения, то длительность ДАТТ (АСК + клопидогрел) не возбраняется сократить до 1 мес., после чего продолжить монотерапию клопидогрелом.

АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА В СОСТАВЕ МНОГОКОМПОНЕНТНОЙ АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

Понимание необходимости ДАТТ при лечении пациентов с ОКС, подвергаемых плановому ЧКВ, а также постоянной терапии пероральными антикоагулянтами у больных фибрилляцией предсердий (ФП) способствовало появлению термина «тройная антитромботическая терапия» (ТАТ), имеющего отношение к пациентам ФП, подвергаемых ЧКВ или в случае развития у них ОКС. ТАТ, состоящая из аспирина, клопидогрела и перорального антикоагулянта, еще больше обозначила проблему кровотечений и их влияния на прогноз больных. Поэтому вполне правомочным представлялся вопрос о возможности безопасной отмены или сокращения периода лечения одного из антиагрегантов (в первую очередь АСК) в составе ТАТ.

Впервые возможность безопасного отказа от АСК была проверена в небольшом исследовании WOEST [24]. В этом исследовании, включившем 573 больных, в качестве антикоагулянта использовались антагонисты витамина К. У большинства пациентов показанием к их назначению была ФП (67%), протезированные механические клапаны имели 11% больных, другие показания были у 20%. У ¼ больных был ОКС. Пациенты были рандомизированы в группы ТАТ, состоящей из варфарина, клопидогрела и аспирина и двойной антитромботической терапии (ДАТ), состоящей из варфарина и клопидогрела. Риск кровотечений оказался ниже в группе, получавшей варфарин и клопидогрел: ОР 0,36; 95% ДИ: 0,26–0,50; $p < 0,0001$. Следует отметить, что в группе варфарина с клопидогрелом также меньше оказался и риск ишемических событий, объединивших смерть, ИМ, инсульт, а потребность в реваскуляризации на симптом-связанной артерии, в тромбозе стента также оказалась меньше в группе ДАТ: ОР 0,60; 95% ДИ: 0,38–0,94; $p = 0,025$.

Удивительно, но даже в такой небольшой группе пациентов риск смерти от всех причин, включавший смерть, вызванную кровотечением, также оказался ниже у больных, не получавших АСК: ОР 0,39; 95% ДИ: 0,16–0,93; p = 0,027.

В последующем возможность применения прямых пероральных антикоагулянтов (ПОАК) в комбинации с клопидогрелом при ФП и ЧКВ в сравнении с тройной терапией, состоящей из АСК, ингибитора P_2Y_{12} и варфарина, была изучена с каждым из известных ПОАК [25–28]. Детали этих исследований и их результатов рассматривались нами ранее [29]. Общими чертами этих исследований были следующие: 1) во всех исследованиях в качестве группы сравнения использовалась тройная терапия, состоящая из АСК, ингибитора P_2Y_{12} (в основном клопидогрела) и варфарина с целевым значением международного нормализованного отношения (МНО) 2,0–3,0; 2) ни в одном из исследований не хватило мощности для оценки эффективности ПОАК в составе ДАТ в сравнении с варфарином в составе ТАТ.

Исследование PIONEER AF-PCI [25] первым показало возможность применения ПОАК при ФП и ЧКВ. В исследовании впервые было продемонстрировано отчетливое снижение кровотечений при уменьшении интенсивности антитромботической терапии в группах, принимавших ривароксабан в дозе 15 мг и клопидогрел, и при использовании т.н. сосудистой дозы ривароксабана (2,5 мг 2 р/сут) в сочетании с клопидогрелом и аспирином.

В исследование RE-DUAL-PCI [26], так же как и в PIONEER, включали больных ФП и ЧКВ, не включали больных с недавно перенесенным ишемическим инсультом или транзиторной ишемической атакой, анемией. После исследования остались вопросы касательно причины уменьшения кровотечений у пациентов в группе дабигатрана: оставалось не ясным, связано ли это с применением дабигатрана или отказом от АСК. Кроме того, в группе принимавших дабигатран в дозе 110 мг 2 р/сут без АСК отмечена отчетливая тенденция к нарастанию частоты смерти, ИМ, инсультов и тромбозов стента.

В исследование ENTRUST AF-PCI [28], которое оказалось самым маленьким по количеству пациентов, включали только больных ФП, подвергаемых ЧКВ. Следует сказать, что в этом исследовании в первые 2 нед. в группе эдоксабана отмечалось повышение частоты кровотечений и, так же как и в двух предыдущих исследованиях, не было получено ответа на вопрос, с чем связано снижение частоты кровотечений в группах эдоксабана: с применением эдоксабана или отказом от аспирина.

Необходимо отметить, что дизайн опубликованного в марте 2019 г. самого крупного (n = 4 600) исследования AUGUSTUS [27] был наиболее удачным и позволил оценить эффективность апиксабана в дозе, применяемой для профилакики инсульта у больных ФП, не только нуждающихся в плановом ЧКВ, но и в случае ОКС с возможностью проведения ЧКВ и консервативного лечения. Сравнение апиксабана и варфарина было открытым. Рандомизация в группу аспирина или плацебо проводилась в среднем через 6,6 ± 4,2 дня, и в течение этого периода все больные получали АСК. Частота всех трех причин включения пациентов в исследование в количественном отношении оказалась почти одинаковой. Апиксабан в дозе для профилактики ИИ и тромбоэмболий оказался безопаснее варфарина в составе как двойной, так и тройной терапии. Как и в других исследованиях с ПОАК, мощность исследования AUGUSTUS не была рассчитана для оценки ишемических исходов. Однако дизайн исследования позволил провести два субанализа [30, 31], чрезвычайно важных для понимания оптимальной длительности терапии АСК в составе ТАТ. Целью первого субанализа [30] была оценка частоты и времени возникновения тромбозов стентов (ТС) в целом и в зависимости от проводимого антитромботического лечения. Этот анализ показал,

что у больных ФП, недавно перенесших ЧКВ с помощью стентов последних поколений, ТС возникает достаточно редко и чаще всего вскоре после вмешательства. Проведенный субанализ подтверждает целесообразность терапии апиксабаном и ингибитором P_2Y_{12} у большинства больных, учитывая почти двукратное увеличение числа кровотечений при добавлении АСК. Только у пациентов с ФП с высоким риском ТС и приемлемым риском кровотечения следует рассмотреть добавление АСК к терапии апиксабаном на 30 дней. Второй субанализ исследования AUGUSTUS [31] показал отчетливую связь накопительной частоты больших кровотечений в первый месяц с приемом АСК. Однако накопительная частота ишемических событий, объединивших ССС, инсульт, ИМ и ТС, в группе АСК в течение первых 30 дней была ощутимо меньше, т.е. добавление АСК в первые 30 дней защищает пациента от ишемических событий, но одновременно повышает риск крупных кровотечений. Причем польза в отношении ишемических событий практически нивелируется риском крупных кровотечений. В последующие 5 мес. большие кровотечения в группе АСК продолжают накапливаться, а частота ишемических событий не нарастает.

Результаты AUGUSTUS и его субанализов послужили основанием для обновления европейских рекомендаций 2020 г. по диагностике и лечению ФП [32], касающиеся многокомпонентной антитромботической терапии. У больных ФП с неосложненным ЧКВ без высокого риска тромбоза стента, а также у пациентов с риском кровотечения, преобладающим над риском тромбоза стента, период лечения АСК следует ограничить периодом пребывания в стационаре (1 нед.). Лишь у пациентов с высоким риском тромбоза стента, превалирующим над риском кровотечения, при условии низкого риска кровотечения можно продлить терапию аспирином до 1 мес. Подходы к выбору длительности многокомпонентной антитромботической терапии у больных ФП, принимающих пероральные антикоагулянты после планового ЧКВ, аналогичны терапии больных с ОКС за исключением длительности приема клопидогрела, которая уменьшается с 12 до 6 мес.

НАЗНАЧЕНИЕ АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ ПАЦИЕНТАМ СО СТАБИЛЬНЫМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ АТЕРОТРОМБОЗА

Еще одна ниша для применения АСК – это стабильная, или хроническая, ИБС (ХИБС). Стоит отметить, что в европейских рекомендациях 2019 г. [33] назначение АСК про-прежнему рекомендуется всем больным, перенесшим ИМ или артериовенозное шунтирование / ЧКВ (класс I, уровень A). Однако класс и уровень доказательств необходимости назначения АСК у пациентов, не переносивших ИМ или реваскуляризацию миокарда, понизились (класс IIb, уровень C).

Тем не менее стоит подчеркнуть, что для пациентов со стабильной ИБС, с высоким и средним риском ишемических событий и без высокого риска кровотечений появились новые возможности, состоящие из двойной антитромботической терапии, базовым компонентом которой является 75–100 мг АСК. Данная позиция рекомендаций 2019 г. обусловлена появившимися в последние годы многочисленными данными о достаточно высоком риске тромботических осложнений у больных ХИБС, особенно у пациентов, переживших ИМ или ЧКВ. Так, данные регистра REACH (The Reduction of Atherothrombosis for Continued Health) убедительно демонстрируют, что атеротромбоз остается ведущей причиной смерти населения планеты. У стабильных амбулаторных больных в России, несмотря на проводимую терапию, частота исходов (ИМ, ИИ и ССС) прогрессивно нарастает и составляет за один, два и три года наблюдения 5,5, 8,7 и 13,9% соответственно, что превышает средние цифры

по регистру в целом [34]. Наибольшая частота ИМ/ИИ/ССС отмечена у больных с цереброваскулярной болезнью и с мультифокальным атеротромботическим поражением. Все это указывает на то, что пациенты со стабильными проявлениями ишемической болезни сердца, мозга и перемежающейся хромотой атеросклеротического генеза представляют собой группу высокого риска. Специальный анализ [35] ишемических событий у больных, включенных в регистр REACH, в зависимости от исходного числа пораженных бассейнов показал, что суммарная частота инфаркта, инсульта и сердечно-сосудистой смерти напрямую зависит от распространенности атеросклеротического поражения. Наблюдение за 687 больными ХИБС, перенесших плановое ЧКВ, в течение 2,5 лет, проводимое в рамках проспективного регистра REGATA [36], показало наличие у них довольно высокой частоты тромботических осложнений: 7,3 события на 100 человеко-лет. Полученные факты указывают на необходимость усиления антитромботической терапии АСК у пациентов с высоким риском тромботических осложнений.

Возможность продления ДАТТ изучалась во многих исследованиях, однако, как показал метаанализ [37], объединивший 33 435 больных, у которых терапию АСК на протяжении длительного времени усиливали вторым антиагрегантом, польза от продления в отношении тромботических событий полностью нивелировалась усилением риска кровотечений. Поэтому такой показатель, как смерть от всех причин, продленная ДАТТ не улучшала.

Принципиально новый подход ко вторичной профилактике осложнений атеротромбоза

ТАБЛИЦА. Опции двойной антитромботической терапии у больных стабильной ишемической болезнью сердца с высоким* и средним риском ишемических событий и без высокого риска кровотечений*****

TABLE 1. Dual antiplatelet therapy options in patients with stable coronary heart disease with high* and intermediate risk of ischemic events and without high risk of bleeding*****

Препарат	Суточная доза	Показание	Ограничения
Клопидогрел	75 мг	После ИМ, тем, кто хорошо переносил ДАТТ в течение 1-го года	–
Прасугрел	10 мг или 5мг при массе тела < 60 кг или возрасте > 75 лет	После ЧКВ у больных ИМ, тем, кто хорошо переносил ДАТТ в 1-й год	Возраст > 75 лет
Ривароксабан	2,5 мг 2 р/день	После ИМ, случившегося более года назад или при многососудистом поражении коронарных артерий	КлКр 15–29 мл/мин
Тикагрелор	60 мг 2 р/день	После ИМ, тем, кто хорошо переносил ДАТТ в течение 1-го года	–

Примечание. * – многососудистое поражение коронарных артерий + один и > признак: требующий лечения СД, повторный ИМ, ЗПА, рСКФ 15–59 мл/мин/1,73 м^2; ** – один и > признак: многососудистое поражение коронарных артерий, требующий лечения СД, повторный ИМ, ЗПА, ХСН или ХБП, рСКФ 15–59 мл/мин/1,73 м^2; *** – внутричерепное кровоизлияние или ИИ в анамнезе, другая внутричерепная патология; недавнее кровотечение в ЖКТ или анемия из-за потери крови из ЖКТ; другая патология ЖКТ, повышающая иск кровотечения; печеночная недостаточность; геморрагический диатез, коагулопатии; старческий возраст; хрупкость; требующая диализа ХБП или рСКФ < 15 мл/мин/1,73 м^2.
ИМ – инфаркт миокарда, ДАТТ – двойная антитромбоцитарная терапия, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, КлКр – клиренс креатинина, СД – сахарный диабет, ЗПА – заболевания периферических артерий, рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ХБП – хроническая болезнь почек, ИИ – ишемический инсульт, ЖКТ – желудочно-кишечный тракт.

у стабильных больных был изучен в исследовании COMPASS (Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies), в котором у больных со стабильными проявлениями атеротромбоза впервые были продемонстрированы преимущества комбинации АСК и сосудистой дозы ривароксабана (2,5 мг 2 р/день) по сравнению с монотерапией АСК в отношении снижения риска больших сердечно-сосудистых событий [38]. Кровотечений в группе комбинированной терапии было больше, но количество наиболее грозных (фатальных и внутричерепных) было одинаковым в группе монотерапии АСК и комбинации АСК + ривароксабан. Следует подчеркнуть, что разница в частоте кровотечений отмечалась только в первый год терапии, впоследствии этот показатель не различался в группах монотерапии кишечнорастворимой формой АСК и комбинированной терапии. Такой показатель, как польза в целом, объединивший все определяющие прогноз исходы (ИМ, инсульт, ССС, фатальные и клинически значимые кровотечения в жизненно важном органе), оказался ниже в группе комбинированной антитромботической терапии.

В настоящее время европейские эксперты [33] рекомендуют четыре варианта усиления терапии АСК, которые представлены в *табл.*

НАЗНАЧЕНИЕ АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ ПАЦИЕНТАМ С АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ СОННЫХ АРТЕРИЙ И АРТЕРИЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

Назначение АСК или клопидогрела считается необходимым при наличии симптомных стенозов в сонных артериях. Европейские рекомендации 2017 г. по лечению пациентов с атеросклеротическим поражением периферических артерий [39] указывают на необходимость постоянного назначения одного из двух антиагрегантов после операции на сонных артериях (класс I, уровень A). После стентирования сонных артерий в течение первого месяца считается необходимым назначить комбинацию АСК и клопидогрела с последующим постоянным приемом одного из двух антитромбоцитарных препаратов (класс I, уровень A). При наличии бессимптомных стенозов рекомендация в приеме одного из двух антиагрегантов носит меньший класс и уровень доказательности (класс IIa, уровень C).

Принцип назначения антитромбоцитарной терапии у больных АПАНК, не получающих антикоагулянтов, несколько отличается от пациентов с поражением сонных артерий. Больным без симптомов назначение антиагрегантов не рекомендуется [39]. У всех пациентов с симптомами перемежающейся хромоты рекомендуется терапия АСК или клопидогрелом (класс I, уровень A). У пациентов, подвергнутых реваскуляризации с помощью ЧКВ, тактика, аналогичная пациентам с поражением сонных артерий: в течение первого месяца – комбинация АСК и клопидогрела с последующим постоянным приемом одного из двух антитромбоцитарных препаратов (класс I, уровень A). После оперативного вмешательства на артериях нижних конечностей возможны две опции: 1) назначение АСК или клопидогрела в течение первого месяца с последующим постоянным приемом одного из двух антитромбоцитарных препаратов (класс IIb, уровень B); 2) назначение антагонистов витамина K или ПОАК (класс IIb, уровень B).

Следует отметить, что упомянутые рекомендации были опубликованы в 2017 г. [39] до обнародования результатов исследования COMPASS, в которое были включены 7 450 пациентов с атеросклеротическим поражением сонных артерий и артерий нижних конечностей. Отдельный субанализ этих пациентов с атеросклеротическим поражением сонных артерий и артерий нижних конечностей [40] показал, что комбинация кишечнорастворимой формы АСК и ривароксабана в дозе 2,5 мг

2 р/день оказалась лучше монотерапии АСК в отношении снижения суммарной частоты ССС/ИМ/ИИ. Кроме этого, у пациентов, получавших комбинированную антитромботическую терапию, отмечалось достоверное снижение частоты осложнений в нижних конечностях, объединивших следующие состояния: тяжелую ишемию, потребовавшую ЧКС или артериовенозного шунтирования; ампутацию конечности; экстренный тромболизис; высокую ампутацию конечности в связи с сосудистой патологией.

Полученные результаты указывают на возможность улучшения не только исходов, но и симптомов у пациентов с критической ишемией нижней конечности с помощью комбинированной терапии кишечнорастворимой формой АСК и ривароксабаном в дозе 2,5 мг 2 р/день, что отражено в международных рекомендациях сосудистых хирургов по лечению критической ишемии нижних конечностей [41].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Завершая данный аналитический обзор, посвященный современной позиции АСК в лечении пациентов с сосудистой патологией, следует подчеркнуть, что, несмотря на некоторую сдачу своих позиций в первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, АСК продолжает оставаться классическим антиагрегантом, преимущества и недостатки которого хорошо изучены и известны врачам, а кроме того, является важнейшим партнером для новых антитромботических препаратов.

Поступила / Received 03.05.2021
Поступила после рецензирования / Revised 17.05.2021
Принята в печать / Accepted 18.05.2021

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Patrono C., Bachmann F., Baigent C., Bode C., De Caterina R., Charbonnier B. et al. Expert Consensus Document on the Use of Antiplatelet Agents. The Task Force on the Use of Antiplatelet Agents in Patients with Atherosclerotic Cardiovascular Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2004;25(2):166–181. https://doi.org/10.1016/j.ehj.2003.10.013.
2. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative Meta-Analysis of Randomised Trials of Antiplatelet Therapy for Prevention of Death, Myocardial Infarction, and Stroke in High Risk Patients. *BMJ.* 2002;324(7329):71–86. https://doi.org/10.1136/bmj.324.7329.71.
3. Hirsh J., Guyatt G., Albers G.W., Harrington R., Schünemann H.J. Antithrombotic and Thrombolytic Therapy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest.* 2008;133(6 Suppl):110S-112S. https://doi.org/10.1378/chest.08-0652.
4. Gaziano J.M., Brotons C., Coppolecchia R., Cricelli C., Darius H., Gorelick P.B. et al. Use of Aspirin to Reduce Risk of Initial Vascular Events in Patients at Moderate Risk of Cardiovascular Disease (ARRIVE): A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Lancet.* 2018;392(10152):1036–1046. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31924-X.
5. McNeil J.J., Wolfe R., Woods R.L., Tonkin A.M., Donnan G.A., Nelson M.R. et al. Effect of Aspirin on Cardiovascular Events and Bleeding in the Healthy Elderly. *N Engl J Med.* 2018;379(16):1509–1518. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1805819.
6. Arnett D.K., Blumenthal R.S., Albert M.A., Buroker A.B., Goldberger Z.D., Hahn E.J. et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(10):e177-e232. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.03.010.
7. Bowman L., Mafham M., Wallendszus K., Stevens W., Buck G., Barton J. et al. Effects of Aspirin for Primary Prevention in Persons with Diabetes Mellitus. *N Engl J Med.* 2018;379(16):1529–1539. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1804988.
8. Cosentino F., Grant P.J., Aboyans V., Bailey C.J., Ceriello A., Delgado V. et al. 2019 ESC Guidelines on Diabetes, Pre-Diabetes, and Cardiovascular Diseases Developed in Collaboration with the EASD. *Eur Heart J.* 2020;41(2):255–323. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486.
9. Yusuf S., Joseph P., Dans A., Gao P., Teo K., Xavier D. et al. Polypill with or without Aspirin in Persons

without Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2021;384(3):216–228. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2028220.
10. Lewis H.D. Jr, Davis J.W., Archibald D.G., Steinke W.E., Smitherman T.C., Doherty J.E. 3rd et al. Protective Effects of Aspirin against Acute Myocardial Infarction and Death In men with Unstable Angina. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med*. 1983;309(7):396–403. https://doi.org/10.1056/NEJM198308183090703.
11. Cairns J.A., Gent M., Singer J., Finnie K.J., Froggatt G.M., Holder D.A. et al. Aspirin, Sulfinpyrazone, or Both in Unstable Angina. Results of a Canadian Multicenter Trial. *N Engl J Med*. 1985;313(22):1369–1375. https://doi.org/10.1056/NEJM198511283132201.
12. Théroux P., Ouimet H., McCans J., Latour J.G., Joly P., Lévy G. et al. Aspirin, Heparin, or Both to Treat Acute Unstable Angina. *N Engl J Med*. 1988;319(17):1105–1111. https://doi.org/10.1056/NEJM198810273191701.
13. The RISC Group. Risk of Myocardial Infarction and Death during Treatment with Low Dose Aspirin and Intravenous Heparin in Men with Unstable Coronary Artery Disease. *Lancet*. 1990;336(8719):827–830. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1976875.
14. Randomised Trial of Intravenous Streptokinase, Oral Aspirin, Both, or Neither among 17,187 Cases of Suspected Acute Myocardial Infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet*. 1988;2(8607):349–360. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2899772.
15. CAPRIE Steering Committee. A Randomised, Blinded, Trial of Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events (CAPRIE). *Lancet*. 1996;348(9038):1329–1339. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(96)09457-3.
16. Yusuf S., Zhao F., Mehta S.R., Chrolavicius S., Tognoni G., Fox K.K. Effects of Clopidogrel in Addition to Aspirin in Patients with Acute Coronary Syndromes without ST-Segment Elevation. *N Engl J Med*. 2001;345(7):494–502. https://doi.org/10.1056/NEJMoa010746.
17. Mehta S.R., Yusuf S., Peters R.J., Bertrand M.E., Lewis B.S., Natarajan M.K. et al. Effects of Pretreatment with Clopidogrel and Aspirin Followed by Long-Term Therapy in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: the PCI-CURE Study. *Lancet*. 2001;358(9281):527–533. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(01)05701-4.
18. Borja J., García O., Donado E., Izquierdo I. Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction. *Lancet*. 2006;367(9513):811–812. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68327-X.
19. Mehta S.R., Tanguay J.F., Eikelboom J.W., Jolly S.S., Joyner C.D., Granger C.B. et al. Double-Dose versus Standard-Dose Clopidogrel and High-Dose versus Low-Dose Aspirin in Individuals Undergoing Percutaneous Coronary Intervention for Acute Coronary Syndromes (CURRENT-OASIS 7): A Randomised Factorial Trial. *Lancet*. 2010;376(9748):1233–1243. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61088-4.
20. Wiviott S.D., Braunwald E., McCabe C. H., Montalescot G., Ruzyllo W., Gottlieb S. et al. Prasugrel versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2007;357(20):2001–2015. https://doi.org/10.1056/NEJMoa0706482.
21. Wallentin L., Becker R.C., Budaj A., Cannon C.P., Emanuelsson H., Held C. et al. Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2009;361(11):1045–1057. https://doi.org/10.1056/NEJMoa0904327.
22. O'Donoghue M.L., Murphy S.A., Sabatine M.S. The Safety and Efficacy of Aspirin Discontinuation on a Background of a $P2Y_{12}$ Inhibitor in Patients after Percutaneous Coronary Intervention: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation*. 2020;142(6):538–545. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046251.
23. Collet J.P., Thiele H., Barbato E., Barthélémy O., Bauersachs J., Bhatt D.L. et al. 2020 ESC Guidelines for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation. *Eur Heart J*. 2021;42(14):1289–1367. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa575.
24. Dewilde W.J., Oirbans T., Verheugt F.W., Kelder J.C., De Smet B.J., Herrman J.P. et al. Use of Clopidogrel with or without Aspirin in Patients Taking Oral Anticoagulant Therapy and Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: An Open-Label, Randomised, Controlled Trial. *Lancet*. 2013;381(9872):1107–1115. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)62177-1.
25. Gibson C.M., Mehran R., Bode C., Halperin J., Verheugt F.W., Wildgoose P. et al. Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing PCI. *N Engl J Med*. 2016;375(25):2423–2434. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611594.
26. Cannon C.P., Bhatt D.L., Oldgren J., Lip G.Y. H., Ellis S.G., Kimura T. et al. Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after PCI in Atrial

Fibrillation. *N Engl J Med.* 2017;377(16):1513–1524. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1708454.
27. Lopes R.D., Heizer G., Aronson R., Vora A.N., Massaro T., Mehran R. et al. Antithrombotic Therapy after Acute Coronary Syndrome or PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2019;380(16):1509–1524. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1817083.
28. Vranckx P., Valgimigli M., Eckardt L., Tijssen J., Lewalter T., Gargiulo G. et al. Edoxaban-Based versus Vitamin K Antagonist-Based Antithrombotic Regimen after Successful Coronary Stenting in Patients with Atrial Fibrillation (ENTRUST-AF PCI): A Randomised, Open-Label, Phase 3b Trial. *Lancet.* 2019;394(10206):1335–1343. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31872-0.
29. Панченко Е.П. Антитромботическая терапия у пациентов с фибрилляцией предсердий и чрескожным коронарным вмешательством: что изменилось в рекомендациях в 2020 году? *Атеротромбоз*. 2020;(2):56–64. https://doi.org/10.21518/2307-1109-2020-2-56-64.
30. Lopes R.D., Leonardi S., Wojdyla D.M., Vora A.N., Thomas L., Storey R.F. et al. Stent Thrombosis in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing Coronary Stenting in the AUGUSTUS Trial. *Circulation.* 2020;141(9):781–783. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044584.
31. Alexander J.H., Wojdyla D., Vora A.N., Thomas L., Granger C.B., Goodman S.G. et al. Risk/Benefit Tradeoff of Antithrombotic Therapy in Patients with Atrial Fibrillation Early and Late after an Acute Coronary Syndrome or Percutaneous Coronary Intervention: Insights From AUGUSTUS. *Circulation.* 2020;141(20):1618–1627. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046534.
32. Hindricks G., Potpara T., Dagres N., Arbelo E., Bax J.J., Blomström-Lundqvist C. et al. 2020 ESC Guidelines for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation Developed in Collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the Special Contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2021;42(5):373–498. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612.
33. Knuuti J., Wijns W., Saraste A., Capodanno D., Barbato E., Funck-Brentano C. et al. 2019 ESC Guidelines for the Diagnosis and Management of Chronic Coronary Syndromes. *Eur Heart J.* 2020;41(3):407–477. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425.
34. Панченко Е.П. Результаты трехлетнего наблюдения за амбулаторными больными с клиническими проявлениями атеротромбоза (анализ российской популяции регистра REACH) *Кардиология*. 2009;(10):9–15. Режим доступа: https://elibrary.ru/item.asp?id=16545990.
35. Steg P.G., Bhatt D.L., Wilson P.W., D'Agostino R. Sr, Ohman E.M., Röther J. et al. One-Year Cardiovascular Event Rates in Outpatients with Atherothrombosis. *JAMA.* 2007;297(11):1197–1206. https://doi.org/10.1001/jama.297.11.1197.
36. Комаров А.Л., Коробкова В.В., Шахматова О.О., Яровая Е.Б., Самко А.Н., Панченко Е.П. Атеросклеротическое поражение периферических артерий и риск тромботических осложнений у больных, подвергаемых плановым чрескожным коронарным вмешательствам (по результатам проспективного регистра длительной антитромботической терапии – РЕГАТА). *Кардиологический вестник*. 2020;16(1):72–80. https://doi.org/10.36396/MS.2020.16.1.010.
37. Udell J.A., Bonaca M.P., Collet J.P., Lincoff A.M., Kereiakes D.J., Costa F. et al. Long-Term Dual Antiplatelet Therapy for Secondary Prevention of Cardiovascular Events in the Subgroup of Patients with Previous Myocardial Infarction: A Collaborative Meta-Analysis of Randomized Trials. *Eur Heart J.* 2016;37(4):390–399. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv443.
38. Eikelboom J.W., Connolly S.J., Bosch J., Dagenais G.R., Hart R.G., Shestakovska O. et al. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2017;377(14):1319–1330. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1709118.
39. Aboyans V., Ricco J.B., Bartelink M.E. L., Björck M., Brodmann M., Cohnert T. et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in Collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document Covering Atherosclerotic Disease of Extracranial Carotid and Vertebral, Mesenteric, Renal, Upper and Lower Extremity Arteries. Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO)The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J.* 2018;39(9):763–816. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx095.

40. Anand S.S., Bosch J., Eikelboom J.W., Connolly S.J., Diaz R., Widimsky P. et al. Rivaroxaban with or without Aspirin in Patients with Stable Peripheral or Carotid Artery Disease: An International, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Lancet*. 2018;391(10117):219–229. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32409-1.
41. Conte M.S., Bradbury A.W., Kolh P., White J.V., Dick F., Fitridge R. et al. Global Vascular Guidelines on the Management of Chronic Limb-Threatening Ischemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2019;58(1S):S1.e33-S109.e33. https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2019.05.006.

REFERENCES

1. Patrono C., Bachmann F., Baigent C., Bode C., De Caterina R., Charbonnier B. et al. Expert Consensus Document on the Use of Antiplatelet Agents. The Task Force on the Use of Antiplatelet Agents in Patients with Atherosclerotic Cardiovascular Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2004;25(2):166–181. https://doi.org/10.1016/j.ehj.2003.10.013.
2. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative Meta-Analysis of Randomised Trials of Antiplatelet Therapy for Prevention of Death, Myocardial Infarction, and Stroke in High Risk Patients. *BMJ*. 2002;324(7329):71–86. https://doi.org/10.1136/bmj.324.7329.71.
3. Hirsh J., Guyatt G., Albers G.W., Harrington R., Schünemann H.J. Antithrombotic and Thrombolytic Therapy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008;133(6 Suppl):110S-112S. https://doi.org/10.1378/chest.08-0652.
4. Gaziano J.M., Brotons C., Coppolecchia R., Cricelli C., Darius H., Gorelick P.B. et al. Use of Aspirin to Reduce Risk of Initial Vascular Events in Patients at Moderate Risk of Cardiovascular Disease (ARRIVE): A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Lancet*. 2018;392(10152):1036–1046. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31924-X.
5. McNeil J.J., Wolfe R., Woods R.L., Tonkin A.M., Donnan G.A., Nelson M.R. et al. Effect of Aspirin on Cardiovascular Events and Bleeding in the Healthy Elderly. *N Engl J Med*. 2018;379(16):1509–1518. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1805819.
6. Arnett D.K., Blumenthal R.S., Albert M.A., Buroker A.B., Goldberger Z.D., Hahn E.J. et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(10):e177-e232. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.03.010.
7. Bowman L., Mafham M., Wallendszus K., Stevens W., Buck G., Barton J. et al. Effects of Aspirin for Primary Prevention in Persons with Diabetes Mellitus. *N Engl J Med*. 2018;379(16):1529–1539. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1804988.
8. Cosentino F., Grant P.J., Aboyans V., Bailey C.J., Ceriello A., Delgado V. et al. 2019 ESC Guidelines on Diabetes, Pre-Diabetes, and Cardiovascular Diseases Developed in Collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2020;41(2):255–323. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486.
9. Yusuf S., Joseph P., Dans A., Gao P., Teo K., Xavier D. et al. Polypill with or without Aspirin in Persons without Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2021;384(3):216–228. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2028220.
10. Lewis H.D. Jr, Davis J.W., Archibald D.G., Steinke W.E., Smitherman T.C., Doherty J.E. 3rd et al. Protective Effects of Aspirin against Acute Myocardial Infarction and Death In men with Unstable Angina. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med*. 1983;309(7):396–403. https://doi.org/10.1056/NEJM198308183090703.
11. Cairns J.A., Gent M., Singer J., Finnie K.J., Froggatt G.M., Holder D.A. et al. Aspirin, Sulfinpyrazone, or Both in Unstable Angina. Results of a Canadian Multicenter Trial. *N Engl J Med*. 1985;313(22):1369–1375. https://doi.org/10.1056/NEJM198511283132201.
12. Théroux P., Ouimet H., McCans J., Latour J.G., Joly P., Lévy G. et al. Aspirin, Heparin, or Both to Treat Acute Unstable Angina. *N Engl J Med*. 1988;319(17):1105–1111. https://doi.org/10.1056/NEJM198810273191701.
13. The RISC Group. Risk of Myocardial Infarction and Death during Treatment with Low Dose Aspirin and Intravenous Heparin in Men with Unstable Coronary Artery Disease. *Lancet*. 1990;336(8719):827–830. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1976875.
14. Randomised Trial of Intravenous Streptokinase, Oral Aspirin, Both, or Neither among 17,187 Cases of Suspected Acute Myocardial Infarction: ISIS-2. ISIS-

2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet*. 1988;2(8607):349–360. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2899772.
15. CAPRIE Steering Committee. A Randomised, Blinded, Trial of Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events (CAPRIE). *Lancet*. 1996;348(9038):1329–1339. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(96)09457-3.
16. Yusuf S., Zhao F., Mehta S.R., Chrolavicius S., Tognoni G., Fox K.K. Effects of Clopidogrel in Addition to Aspirin in Patients with Acute Coronary Syndromes without ST-Segment Elevation. *N Engl J Med*. 2001;345(7):494–502. https://doi.org/10.1056/NEJMoa010746.
17. Mehta S.R., Yusuf S., Peters R.J., Bertrand M.E., Lewis B.S., Natarajan M.K. et al. Effects of Pretreatment with Clopidogrel and Aspirin Followed by Long-Term Therapy in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: the PCI-CURE Study. *Lancet*. 2001;358(9281):527–533. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(01)05701-4.
18. Borja J., García O., Donado E., Izquierdo I. Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction. *Lancet*. 2006;367(9513):811–812. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68327-X.
19. Mehta S.R., Tanguay J.F., Eikelboom J.W., Jolly S.S., Joyner C.D., Granger C.B. et al. Double-Dose versus Standard-Dose Clopidogrel and High-Dose versus Low-Dose Aspirin in Individuals Undergoing Percutaneous Coronary Intervention for Acute Coronary Syndromes (CURRENT-OASIS 7): A Randomised Factorial Trial. *Lancet*. 2010;376(9748):1233–1243. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61088-4.
20. Wiviott S.D., Braunwald E., McCabe C. H., Montalescot G., Ruzyllo W., Gottlieb S. et al. Prasugrel versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2007;357(20):2001–2015. https://doi.org/10.1056/NEJMoa0706482.
21. Wallentin L., Becker R.C., Budaj A., Cannon C.P., Emanuelsson H., Held C. et al. Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2009;361(11):1045–1057. https://doi.org/10.1056/NEJMoa0904327.
22. O'Donoghue M.L., Murphy S.A., Sabatine M.S. The Safety and Efficacy of Aspirin Discontinuation on a Background of a $P2Y_{12}$ Inhibitor in Patients after Percutaneous Coronary Intervention: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation*. 2020;142(6):538–545. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046251.
23. Collet J.P., Thiele H., Barbato E., Barthélémy O., Bauersachs J., Bhatt D.L. et al. 2020 ESC Guidelines for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation. *Eur Heart J*. 2021;42(14):1289–1367. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa575.
24. Dewilde W.J., Oirbans T., Verheugt F.W., Kelder J.C., De Smet B.J., Herrman J.P. et al. Use of Clopidogrel with or without Aspirin in Patients Taking Oral Anticoagulant Therapy and Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: An Open-Label, Randomised, Controlled Trial. *Lancet*. 2013;381(9872):1107–1115. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)62177-1.
25. Gibson C.M., Mehran R., Bode C., Halperin J., Verheugt F.W., Wildgoose P. et al. Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing PCI. *N Engl J Med*. 2016;375(25):2423–2434. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611594.
26. Cannon C.P., Bhatt D.L., Oldgren J., Lip G.Y. H., Ellis S.G., Kimura T. et al. Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2017;377(16):1513–1524. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1708454.
27. Lopes R.D., Heizer G., Aronson R., Vora A.N., Massaro T., Mehran R. et al. Antithrombotic Therapy after Acute Coronary Syndrome or PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2019;380(16):1509–1524. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1817083.
28. Vranckx P., Valgimigli M., Eckardt L., Tijssen J., Lewalter T., Gargiulo G. et al. Edoxaban-Based versus Vitamin K Antagonist-Based Antithrombotic Regimen after Successful Coronary Stenting in Patients with Atrial Fibrillation (ENTRUST-AF PCI): A Randomised, Open-Label, Phase 3b Trial. *Lancet*. 2019;394(10206):1335–1343. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31872-0.
29. Panchenko E.P. Antithrombotic Therapy in Patients with Atrial Fibrillation and Percutaneous Coronary Intervention: What Has Changed in the Guidelines in 2020? *Aterotromboz = Atherothrombosis*. 2020;(2):56–64. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2307-1109-2020-2-56-64.
30. Lopes R.D., Leonardi S., Wojdyla D.M., Vora A.N., Thomas L., Storey R.F. et al. Stent Thrombosis in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing Coronary Stenting in the AUGUSTUS Trial. *Circulation*. 2020;141(9):781–783. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044584.
31. Alexander J.H., Wojdyla D., Vora A.N., Thomas L., Granger C.B., Goodman S.G. et al. Risk/Benefit Tradeoff of Antithrombotic Therapy in Patients

with Atrial Fibrillation Early and Late after an Acute Coronary Syndrome or Percutaneous Coronary Intervention: Insights From AUGUSTUS. *Circulation*. 2020;141(20):1618–1627. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046534.
32. Hindricks G., Potpara T., Dagres N., Arbelo E., Bax J.J., Blomström-Lundqvist C. et al. 2020 ESC Guidelines for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation Developed in Collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the Special Contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021;42(5):373–498. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612.
33. Knuuti J., Wijns W., Saraste A., Capodanno D., Barbato E., Funck-Brentano C. et al. 2019 ESC Guidelines for the Diagnosis and Management of Chronic Coronary Syndromes. *Eur Heart J*. 2020;41(3):407–477. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425.
34. Panchenko E.P. Results of Three Year Observation of Outpatients with Clinical Manifestations of Atherothrombosis (Analysis of Russian Population of REACH Registry). *Kardiologiya = Cardiology*. 2009;(10):9–15. (In Russ.) Available at: https://elibrary.ru/item.asp?id=16545990.
35. Steg P.G., Bhatt D.L., Wilson P.W., D'Agostino R. Sr, Ohman E.M., Röther J. et al. One-Year Cardiovascular Event Rates in Outpatients with Atherothrombosis. *JAMA*. 2007;297(11):1197–1206. https://doi.org/10.1001/jama.297.11.1197.
36. Komarov A.L., Korobkova V.V., Shakhmatova O.O., Yarovaya E.B., Samko A.N., Panchenko E.P. Peripheral Arterial Diseases and the Risk of Thrombotic Outcomes in Patients after Scheduled Percutaneous Coronary Interventions (According to Results of Prospective Study). *Kardiologicheskiy vestnik = Russian Cardiology Bulletin*. 2020;16(1):72–80. (In Russ.) https://doi.org/10.36396/MS.2020.16.1.010.
37. Udell J.A., Bonaca M.P., Collet J.P., Lincoff A.M., Kereiakes D.J., Costa F. et al. Long-Term Dual Antiplatelet Therapy for Secondary Prevention of Cardiovascular Events in the Subgroup of Patients with Previous Myocardial Infarction: A Collaborative Meta-Analysis of Randomized Trials. *Eur Heart J*. 2016;37(4):390–399. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv443.
38. Eikelboom J.W., Connolly S.J., Bosch J., Dagenais G.R., Hart R.G., Shestakovska O. et al. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017;377(14):1319–1330. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1709118.
39. Aboyans V., Ricco J.B., Bartelink M.E. L., Björck M., Brodmann M., Cohnert T. et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in Collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document Covering Atherosclerotic Disease of Extracranial Carotid and Vertebral, Mesenteric, Renal, Upper and Lower Extremity Arteries. Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO)The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J*. 2018;39(9):763–816. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx095.
40. Anand S.S., Bosch J., Eikelboom J.W., Connolly S.J., Diaz R., Widimsky P. et al. Rivaroxaban with or without Aspirin in Patients with Stable Peripheral or Carotid Artery Disease: An International, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Lancet*. 2018;391(10117):219–229. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32409-1.
41. Conte M.S., Bradbury A.W., Kolh P., White J.V., Dick F., Fitridge R. et al. Global Vascular Guidelines on the Management of Chronic Limb-Threatening Ischemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2019;58(1S):S1.e33-S109.e33. https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2019.05.006.

Информация об авторе:
Панченко Елизавета Павловна, д.м.н., профессор, руководитель отдела клинических проблем атеротромбоза Института кардиологии имени А.Л. Мясникова, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии; 121552, Россия, Москва, 3-я Черепковская ул., д. 15а; lizapanchenko@mail.ru

Information about the author:
Elizaveta P. Panchenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Clinical Problems in Atherothrombosis, A.L. Myasnikov Institute of Cardiology, National Medical Research Center of Cardiology; 15a, 3rd Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia; lizapanchenko@mail.ru

https://doi.org/10.21518/2307-1109-2021-11-1-106-126

BY-NC-ND

Обзорная статья / Review article

Минимизация риска кровотечений при назначении прямых пероральных антикоагулянтов

Т.Н. Новикова, ORCID: 0000-0003-4655-0297, novikova-tn@mail.ru

Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

Резюме

Настоящий обзор посвящен вопросам безопасности антикоагулянтной терапии, назначаемой для профилактики инсульта и системных эмболий пациентам, страдающим фибрилляцией предсердий. Прямые пероральные антикоагулянты рассматриваются во всем мире в соответствии с рекомендациями по диагностике и лечению фибрилляции предсердий как предпочтительный выбор среди антикоагулянтов для профилактики инсульта и системных эмболий. Прямые пероральные антикоагулянты в сравнении с антагонистами витамина К в целом имеют схожую эффективность, но разные профили безопасности, прежде всего это касается риска больших экстракраниальных и в первую очередь желудочно-кишечных геморрагий. Для минимизации риска кровотечений на терапии прямыми пероральными антикоагулянтами необходим индивидуальный подход к выбору препарата для каждого конкретного пациента после оценки риска кровотечений, поисков потенциального субстрата кровотечения, коррекции имеющихся факторов риска и устранения по возможности субстрата. Особое внимание при выборе антикоагулянтной терапии следует уделять наиболее уязвимым категориям пациентов, таким как пациенты старших возрастных групп и пациенты с сопутствующей хронической болезнью почек. Среди зарегистрированных в Российской Федерации прямых пероральных антикоагулянтов, согласно данным метаанализов ключевых рандомизированных клинических исследований и исследований реальной клинической практики, самое оптимальное соотношение «польза – риск» у широкого круга пациентов, включая уязвимые популяции, имеет апиксабан. Динамическое наблюдение, включая регулярную оценку функции почек, контроль клинического анализа крови, уровня эритроцитов, тромбоцитов, после назначения пациенту индивидуально подобранного антикоагулянта обеспечивает максимальную безопасность терапии. Небольшие, так называемые досаждающие, кровотечения не являются основанием для отмены антикоагулянта, но требуют тщательного поиска причин кровотечения и их коррекции.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, антикоагулянтная терапия, большие кровотечения, досаждающие кровотечения, безопасность антикоагулянтной терапии

Для цитирования: Новикова Т.Н. Минимизация риска кровотечений при назначении прямых пероральных антикоагулянтов. *Атеротромбоз.* 2021;11(1):106–126. https://doi.org/10.21518/2307-1109-2021-11-1-106-126.

Конфликт интересов: статья подготовлена при поддержке компании Pfizer. Это никак не повлияло на мнение автора.

The risk of bleeding minimization with direct oral anticoagulants

Tatiana N. Novikova, ORCID: 0000-0003-4655-0297, novikova-tn@mail.ru
North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia

Abstract

This review is devoted to the safety issues of anticoagulant therapy prescribed for the prevention of stroke and systemic embolism in patients with atrial fibrillation. Direct oral anticoagulants are considered worldwide in accordance with the guidelines for the diagnosis and treatment of atrial fibrillation as the preferred anticoagulant choice for the prevention of stroke and systemic embolism. Direct oral anticoagulants in comparison with vitamin K antagonists generally have similar efficacy, but different safety profiles, primarily, this concerns the risk oflarge extracranial and, primarily, gastrointestinal hemorrhages. To minimize the risk of bleeding during therapy with direct oral anticoagulants, an individual approach to the choice of the drug for each individual patient is required after assessing the risk of bleeding, searching for a potential bleeding substrate, correcting existing risk factors and eliminating, if possible, the substrate. When choosing an anticoagulant therapy, special attention should be paid to the most vulnerable categories of patients, such as patients of older age groups and patients with concomitant chronic kidney disease. Among the direct oral anticoagulants registered in the Russian Federation, according to meta-analyzes of key randomized clinical trials and real clinical trials, apixaban has the most optimal benefit: risk ratio in a wide range of patients, including vulnerable populations. Dynamic observation, including regular assessment of renal function, control of clinical blood analysis, erythrocyte and plateletlevels, after prescribing an individually selected anticoagulant to the patient, ensures the maximum safety of therapy. Small, so-called, annoying bleeding is not a reason for canceling the anticoagulant, but requires a careful search for the causes of bleeding and their correction.

© Новикова Т.Н., 2021

Keywords: atrial fibrillation, anticoagulant therapy, major bleeding, annoying bleeding, safety of anticoagulant therapy

For citation: Novikova T.N. The risk of bleeding minimization with direct oral anticoagulants. *Aterotromboz = Atherothrombosis*. 2021;11(1):106–126. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2307-1109-2021-11-1-106-126.

Conflict of interest: This article was prepared with the support of Pfizer. It did not affect the author's opinion in any way.

ВВЕДЕНИЕ

Чаще всего хронический прием антикоагулянтов показан пациентам, страдающим фибрилляцией предсердий (ФП). ФП – самое распространенное нарушение ритма. В настоящее время распространенность ФП у взрослых составляет 1–5% [1–5]. ФП негативно влияет на прогноз, ухудшая течение любой сопутствующей ей патологии. ФП увеличивает риск инсульта и системной эмболии. Ишемические инсульты, связанные с ФП, имеют более высокие показатели смертности, инвалидизации и риска повторного инсульта по сравнению с инсультами, не связанными с ФП [1, 6–8]. В этой связи ФП является не только медицинской, но и социальной проблемой. Уменьшить риск тромбоэмболических осложнений и улучшить прогноз позволяет своевременно назначенная и грамотно подобранная антикоагулянтная терапия. Варфарин в сравнении с плацебо уменьшал риск инсульта у пациентов, страдающих ФП, в среднем на 60% [9]. Появившиеся более 10 лет тому назад и широко вошедшие в нашу клиническую практику прямые пероральные антикоагулянты (ПОАК) по многим параметрам эффективности и безопасности превзошли варфарин в ключевых рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) [10–12]. ПОАК рассматриваются во всем мире в соответствии с рекомендациями по ФП как предпочтительный выбор среди антикоагулянтов для профилактики инсульта и системных эмболий [1, 2, 13–16]. Тем не менее прием ПОАК, как и прием антагонистов витамина К, сопряжен с определенным риском кровотечений. Надо сказать, что кровотечение возникает не потому, что пациент принимает антикоагулянт в подобранной терапевтической дозе, а вследствие того, что у пациента имеется субстрат кровотечения. Задача врача – оценить риск кровотечения, выявить субстрат и по возможности его устранить, оценить и модифицировать факторы риска кровотечений, выбрать для каждого конкретного пациента с учетом его коморбидных заболеваний, рисков инсульта и кровотечений максимально эффективный и безопасный антикоагулянт с оптимальным соотношением показателя «польза – риск».

ОЦЕНКА РИСКА КРОВОТЕЧЕНИЙ И МОДИФИКАЦИЯ ФАКТОРОВ РИСКА

Прежде чем назначить антикоагулянт, необходимо оценить риск кровотечений у конкретного пациента, но не для того, чтобы не прописать пациенту антикоагулянт в случае высокого риска кровотечений, а для тщательного поиска потенциального субстрата кровотечений и модификации имеющихся факторов риска. У пациентов, страдающих ФП, оценка риска кровотечений проводится по шкале HAS-BLED (*табл. 1*) [2].

Риск кровотечений считается высоким, если пациент набирает три и большее количество баллов [1, 2].

После оценки риска кровотечений необходимо приступить к поиску модифицируемых и частично модифицируемых факторов риска и при их наличии предпринять все возможное для их устранения (*табл. 2)* [2].

В наших национальных рекомендациях по фибрилляции и трепетанию предсердий 2020 г. дан четкий алгоритм поиска субстрата (*табл. 3*) [2].

В рекомендациях 2021 г. Европейской ассоциации сердечного ритма по использованию

ТАБЛИЦА 1. Шкала HAS-BLED для оценки риска кровотечений
TABLE 1. HAS-BLED Bleeding Risk Scoreboard

Буква*	Клиническая характеристика	Число баллов
H	Артериальная гипертензия (Hypertension) (систолическое артериальное давление > 160 мм рт. ст.)	1
A	Нарушение функции почек и/или печени** (Abnormal renal or liver function), по 1 баллу	1 или 2
S	Инсульт (Stroke)	1
B	Кровотечение*** (Bleeding)	1
L	Лабильное МНО**** (Labile INRs)	1
E	Пожилые (Elderly) > 65 лет	1
D	Лекарства и/или спиртные напитки*****	или 2

**Первые буквы английских названий клинических характеристик.*
*** Нарушение функции почек: диализ, трансплантация почки или креатинин ≥ 200 мкмоль/л; нарушение функции печени: цирроз или биохимические признаки серьезного поражения печени: уровень билирубина в два раза выше верхней границы нормы в сочетании с повышением активности АЛТ/АСТ/щелочной фосфатазы более чем в три раза выше верхней границы нормы и т. д.*
**** Кровотечение в анамнезе и/или предрасположенность к кровотечению, например, геморрагический диатез, анемия и т. д. (в Европейских рекомендациях 2020 г. в эту рубрику включена тромбоцитопения [1]).*
*****Нестабильное/высокое МНО или < 60% измерений МНО в пределах терапевтического диапазона (2,0–3,0).*
******Совместный прием антитромбоцитарных препаратов, нестероидных противовоспалительных средств, злоупотребление алкоголем.*

ПОАК у пациентов, страдающих ФП, предложен подход к ведению пациентов, нуждающихся в приеме антикоагулянтов, при выявлении у них тромбоцитопении [13]. В случае если количество тромбоцитов превышает 50 х 10^9/л, терапию антикоагулянтом следует продолжить/назначить с осторожностью, тщательно мониторируя клиническое течение заболевания, анализы крови, включая подсчет количества тромбоцитов в динамике (*рис. 1*).

ТАБЛИЦА 2. Факторы риска кровотечений у пациентов, получающих антикоагулянты
TABLE 2. Bleeding risk factors in patients receiving anticoagulants

Модифицируемые факторы
Артериальная гипертензия (систолическое АД > 160 мм рт. ст.)
Лабильное МНО или время нахождения в терапевтическом диапазоне < 60% (для лиц, принимающих антагонисты витамина К)
Сопутствующий прием препаратов, предрасполагающих к кровотечениям (антитромбоцитарные, нестероидные противовоспалительные)
Злоупотребление спиртными напитками (≥8 порций в неделю)*
Частично модифицируемые факторы
Анемия
Нарушение функции почек
Нарушение функции печени
Снижение количества тромбоцитов или нарушение их функции
Немодифицируемые факторы
Возраст (>65 лет), (>75 лет)
Большие кровотечения в анамнезе
Инсульт в анамнезе
Почечная патология, требующая гемодиализа или трансплантации почки
Цирроз печени
Злокачественные опухоли
Генетические факторы (имеет значение для пациентов, принимающих варфарин)
Биомаркеры – факторы риска кровотечений
Высокочувствительный тропонин
Фактор дифференцировки роста
Креатинин сыворотки/клиренс креатинина

**Для расчета количества единиц алкоголя в конкретном напитке нужно умножить объем напитка в литрах на его крепость, а затем умножить полученный результат на удельный вес алкоголя, т. е. на 0,789 [2].*

При уровне тромбоцитов 20–50 х 10^9/л терапия может быть продолжена с большой осторожностью. За пациентом необходимо осуществлять

ТАБЛИЦА 3. Обследования, рекомендованные всем пациентам перед назначением пероральных антикоагулянтов
TABLE 3. Examinations recommended for all patients before prescribing oral anticoagulants

Обследование	Цель	ЕОК	УУР	УДД
Развернутый клинический анализ крови с определением гемоглобина, количества эритроцитов, тромбоцитов	Исключение анемии и тромбоцитопении	Нет	C	5
Гепатоспецифические ферменты: АСТ, АЛТ, общий билирубин, общий белок	Исключить патологию печени	Нет	C	5
Креатинин с расчетом скорости клубочковой фильтрации (по формуле CKD-EPI) и клиренса креатинина (по формуле Кокрофта – Голта)	Исключить хроническую болезнь почек	IA	C	5
Клинический анализ мочи	Исключить эритроцитурию и протеинурию	Нет	C	5
Эзофагогастродуоденоскопия всем пациентам с анамнезом желудочно-кишечных кровотечений, эрозивно-язвенного поражения пищевода, желудка или двенадцатиперстной кишки	Исключить обострение язвенной болезни и наличие острых эрозий	Нет	C	5
Колоноскопия пациентам с диагностированной железодефицитной анемией, но отсутствием явных источников кровотечения	Для исключения патологии толстого кишечника, прежде всего онкологии	-	-	-
Компьютерная томография или магнитно-резонансная томография головного мозга и интракраниальных артерий пациентам, недавно перенесшим инсульт (в предыдущие 8 нед.), а также при выраженном остаточном неврологическом дефиците и отсутствии данных нейровизуализации	Исключить геморрагический характер инсульта и сосудистые мальформации	Нет	C	5

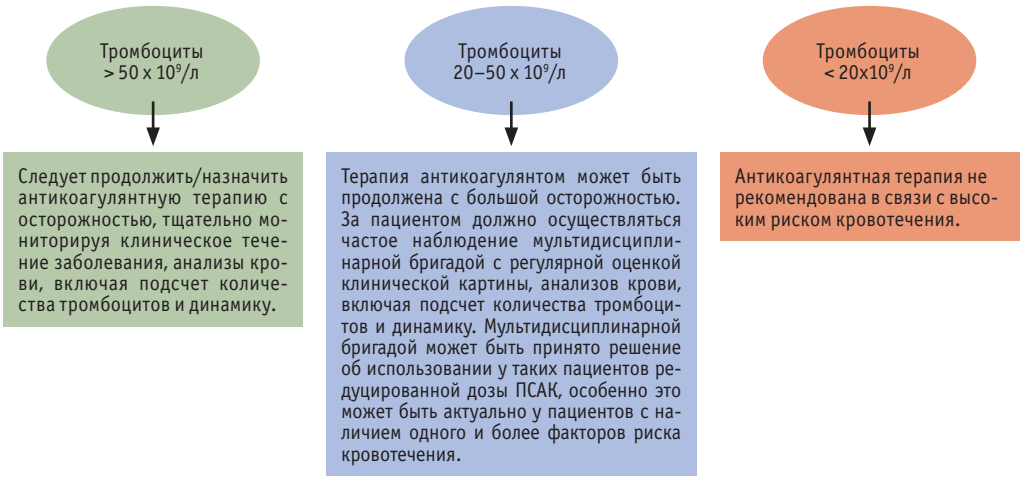
ЕОК – класс показаний в рекомендациях Европейского общества кардиологов; УДД – уровень достоверности доказательств; УУР – уровень убедительности рекомендаций.

частое наблюдение мультидисциплинарной бригадой с регулярной оценкой клинической картины, анализов крови, включая подсчет количества тромбоцитов и их динамику. Мультидисциплинарной бригадой может быть принято решении об использовании у таких пациентов редуцированной дозы ПОАК, особенно это может быть актуально у пациентов с наличием одного и большего количества факторов риска кровотечения. Наконец, при количестве тромбоцитов менее 20 х 10^9/л, антикоагулянтная терапия не рекомендована в связи с высоким риском кровотечения.

Оценка риска кровотечений, модифицируемых и частично модифицируемых факторов риска, обследования на предмет поиска субстрата у пациентов, получающих антикоагулянтную терапию, должны проводиться на постоянной основе с частотой, определяемой индивидуальным планом ведения пациента, но не реже одного раза в 6–12 мес.

После оценки риска кровотечений, устранения модифицируемых факторов риска кровотечений, коррекции частично модифицируемых факторов риска, устранения субстрата кровотечения (при наличии) следует перейти к индивидуальному выбору антикоагулянта с учетом особенностей пациента, доказательной базы эффективности и безопасности препарата, полученной в РКИ и подтвержденной в исследованиях реальной клинической практики.

РИСУНОК 1. Тактика ведения пациентов с тромбоцитопенией
FIGURE 1. Management tactics for patients with thrombocytopenia



ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ РАНДОМИЗИРОВАННЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПРЯМЫХ ПЕРОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ

Все ПОАК имеют те или иные преимущества перед антагонистами витамина К. Наличие зарегистрированных в нашей стране показаний для профилактики инсульта и системных эмболий у трех препаратов (апиксабан, дабигатрана этексилат, ривароксабан) позволяет осуществлять персонифицированный выбор терапии. Первым в нашу клиническую практику пришел дабигатрана этексилат. В исследовании RE-LY дабигатрана этексилат в дозе 150 мг два раза в день превзошел варфарин по эффективности, частота первичных исходов (инсульты и системные эмболии) составила 1,69% в год в группе варфарина, в то время как в группе дабигатрана этексилата частота событий первичной конечной точки была существенно ниже – 1,11% в год, таким образом, получено статистически значимое превосходство по эффективности дабигатрана этексилата (отношение рисков (ОР) 0,66; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,53–0,82; p < 0,001 для превосходства) (*табл. 4*) [10, 17]. На терапии дабигатрана этексилатом в дозе 110 мг два раза в день имела место лишь тенденция к снижению на 9% риска первичной конечной точки в сравнении с варфарином без статистической значимости различия (1,53% в год, ОР 0,91; 95% ДИ 0,74–1,11; p < 0,001 для не меньшей эффективности). Дабигатрана этексилат в дозе 110 мг два раза в день при сопоставимой эффективности превзошел варфарин по снижению риска больших кровотечений, частота встречаемости больших кровотечений составила лишь 2,71% в год в группе дабигатрана этексилата, в то время как на терапии варфарином частота больших кровотечений достигала 3,36% в год (p = 0,003) (*табл. 5*). Частота встречаемости больших кровотечений в группе дабигатрана этексилата 150 мг 2 раза в день (3,11% в год) была сопоставимой с частотой в группе варфарина (p = 0,31).

ТАБЛИЦА 4. Ключевые результаты регистрационных исследований прямых пероральных антикоагулянтов у пациентов, страдающих фибрилляцией предсердий: риск инсульта и системных эмболий
TABLE 4. Key results of registration studies of direct oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation – risk of stroke and systemic embolism

Регистрационные исследования	Отношение рисков	95% доверительный интервал	p значение	Снижение риска (%)
Инсульты и системные эмболии				
RE-LY				
Дабигатрана этексилат 150 мг против варфарина	0,66	0,53–0,82	<0,001 (для превосходства)	34
Дабигатрана этексилат 110 мг против варфарина	0,91	0,74–1,11	<0,001 для не меньшей эффективности	=
ROCKET AF				
Ривароксабан против варфарина	0,88	0,74–1,03	<0,001 для не меньшей эффективности; p = 0,12 для превосходства	=
ARISTOTLE				
Апиксабан против варфарина	0,79	0,66–0,95	<0,001 для не меньшей эффективности; p = 0,01 для превосходства	21

ТАБЛИЦА 5. Ключевые результаты регистрационных исследований прямых пероральных антикоагулянтов у пациентов, страдающих фибрилляцией предсердий: риск больших кровотечений
TABLE 5. Key results of registration studies of direct oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation – risk of major bleeding

Регистрационные исследования	Отношение рисков	95% доверительный интервал	p значение	Снижение риска (%)
Большие кровотечения				
RE-LY				
Дабигатрана этексилат 150 мг против варфарина	0,93	0,81–1,07	0,31	=
Дабигатрана этексилат 110 мг против варфарина	0,80	0,55–0,83	<0,001	20
ROCKET AF				
Ривароксабан против варфарина	1,04	0,90–1,20	0,58	=
ARISTOTLE				
Апиксабан против варфарина	0,69	0,60–0,80	<0,001	31

ТАБЛИЦА 6. Ключевые результаты регистрационных исследований прямых пероральных антикоагулянтов у пациентов, страдающих фибрилляцией предсердий: риск больших желудочно-кишечных кровотечений
TABLE 6. Key results of registration studies of direct oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation – risk of major gastrointestinal bleeding

Регистрационные исследования	Отношение рисков	95% доверительный интервал	p значение	Увеличение риска (%)
Большие желудочно-кишечные кровотечения				
RE-LY				
Дабигатрана этексилат 150 мг против варфарина	1,50	1,19–1,89	<0,001	50
Дабигатрана этексилат 110 мг против варфарина	0,94	0,78–1,15	0,47	=
ROCKET AF				
Ривароксабан против варфарина	Нет данных Частота на терапии ривароксабаном 3,2%, на терапии варфарином 2,2%	Нет данных	<0,001	Увеличение риска на терапии ривароксабаном
ARISTOTLE				
Апиксабан против варфарина	0,89	0,70–1,15	0,37	=

Обе дозы дабигатрана этексилата превзошли варфарин по снижению риска геморрагического инсульта: частота встречаемости 0,38% в год в группе варфарина по сравнению с 0,12% в год при приеме 110 мг дабигатрана этексилата ($p < 0,001$) и 0,10% в год при приеме 150 мг дабигатрана этексилата ($p < 0,001$). Частота опасных для жизни внутричерепных кровотечений была выше при приеме варфарина (0,74% в год), чем при приеме дабигатрана этексилата в дозе 110 мг (0,23% в год) и 150 мг (0,30% в год) ($p < 0,05$ для всех сравнений дабигатрана этексилата с варфарином). При приеме дабигатрана этексилата в дозе 150 мг частота больших желудочно-кишечных кровотечений была выше (1,50% в год), чем при приеме варфарина (1,02% в год, $p > 0,001$) (*табл. 6*). При приеме дабигатрана этексилата в дозе 110 мг частота больших желудочно-кишечных кровотечений (1,10% в год) была сопоставима с частотой на терапии варфарином ($p = 0,43$). Показатель чистой клинической выгоды в исследовании RE-LY состоял из суммы инсультов, системных эмболий, пульмональных эмболий, инфарктов миокарда, смертей и больших кровотечений и был сопоставим на терапии варфарином и дабигатрана этексилатом 110 мг. Частота этого комбинированного результата составила 7,64% в год для варфарина, 7,09% в год для 110 мг дабигатрана этексилата (ОР 0,92; 95% ДИ 0,84–1,02; $p = 0,10$). Частота событий чистой клинической выгоды в группе дабигатрана этексилата в дозе 150 мг (6,91% в год) была статистически значимо ниже, чем в группе варфарина (ОР 0,91; 95% ДИ 0,82–1,00; $p = 0,04$).

В исследовании ROCKET AF ривароксабан продемонстрировал не меньшую эффективность в сравнении с варфарином у пациентов, страдающих ФП [11]. В анализе «намерение лечить» первичная конечная точка (риск инсульта и системных эмболий) наблюдалась в группе ривароксабана с частотой 2,1% в год, в группе

варфарина – 2,4% в год (ОР 0,88; 95% ДИ 0,74–1,03; p < 0,001 для не меньшей эффективности; p = 0,12 для превосходства). Частота больших кровотечений была также сходной в группах ривароксабана и варфарина (3,6 и 3,4% соответственно; p = 0,58). Если говорить о наиболее тяжелом виде больших кровотечений – внутричерепных геморрагиях, то их риск был статистически значимо ниже на терапии ривароксабаном в сравнении с варфарином (0,5% против 0,7% в год, p = 0,02). Большие желудочно-кишечные кровотечения чаще встречались на терапии ривароксабаном (3,2% в год), чем на терапии варфарином (2,2% в год, p < 0,001).

Третий из зарегистрированных у нас в стране ПОАК, апиксабан, превзошел варфарин как по эффективности, так и по безопасности в рандомизированном клиническом исследовании ARISTOTLE [12]. Частота первичных исходов (инсульты и системные эмболии) составила 1,27% в год в группе апиксабана по сравнению с 1,60% в год в группе варфарина (ОР 0,79; 95% ДИ 0,66–0,95; p < 0,001 для не меньшей эффективности; p = 0,01 для превосходства). Частота больших кровотечений статистически значимо была ниже на терапии апиксабаном и составила 2,13% в год в группе апиксабана по сравнению с 3,09% в год в группе варфарина (ОР 0,69; 95% ДИ 0,60–0,80; p < 0,001). Впервые в исследовании сравнения эффективности и безопасности ПОАК с варфарином у пациентов, страдающих ФП, получено статистически значимое снижение риска смерти от всех причин на терапии ПОАК. Так, в группе апиксабана частота смертей от всех причин равнялась 3,52% в год, в группе варфарина – 3,94% в год (ОР 0,89; 95% ДИ 0,80–0,99; p = 0,047). Апиксабан превосходил варфарин и по другим ключевым конечным точкам. Частота геморрагического инсульта составляла 0,24% в год в группе апиксабана по сравнению с 0,47% в год в группе варфарина (ОР 0,51; 95% ДИ 0,35–0,75; p < 0,001). Большое кровотечение, определенное в соответствии с критериями ISTH, имело место в группе апиксабана с частотой 2,13% в год по сравнению с группой варфарина (3,09% в год), апиксабан снижал относительный риск большого кровотечения на 31% (ОР 0,69; 95% ДИ 0,60–0,80; p < 0,001). При использовании критериев оценки большого кровотечения GUSTO и TIMI получены еще более впечатляющие результаты в пользу превосходства апиксабана над варфарином (снижение относительного риска на 54 и 43% соответственно). Частота внутричерепных кровоизлияний также статистически значимо была ниже в группе апиксабана и составляла 0,33% в год, в то время как в группе варфарина – 0,80% в год (ОР 0,42; 95% ДИ 0,30–0,58; p < 0,001). Частота больших желудочно-кишечных кровотечений на терапии апиксабаном была на 11% ниже, чем на терапии варфарином, однако это различие не имело статистической значимости (ОР 0,89; 95% ДИ 0,70–1,15; p = 0,37). В исследовании ARISTOTLE оценивались два показателя чистой клинической выгоды: сумма инсультов, системных эмболий или больших кровотечений и сумма инсультов, системных эмболий, больших кровотечений или смертей от всех причин. Частота первого показателя чистой клинической выгоды для апиксабана составила 3,17% в год, для варфарина – 4,11% в год (p < 0,001), получено статистически значимое превосходство апиксабана, снижение относительного риска на 23%. Частота событий второго показателя чистой клинической выгоды в группе апиксабана равнялась 6,13% в год и вновь была статистически значимо ниже, чем в группе варфарина – 7,20% в год (p < 0,001).

Каждый ПОАК по тем или иным показателям превзошел в рандомизированных клинических исследованиях варфарин. Абсолютно идентичные результаты получены для всех ПОАК по такому показателю, как интракраниальные геморрагии. Статистически значимое снижение риска этого грозного осложнения наблюдалось у всех ПОАК в сравнении с варфарином.

Позитивные результаты рандомизированных клинических исследований нашли отражение как в национальных, так и международных рекомендациях по диагностике и лечению фибрилляции предсердий – при выборе антикоагулянта отдавать предпочтение ПОАК перед варфарином [1, 2, 13–16].

В то же время у пациентов высокого риска кровотечений желательно делать выбор в пользу антикоагулянта с оптимальным соотношением «польза – риск». Согласно метаанализу ключевых РКИ G. Renda et al., все ПОАК превосходили варфарин по такому комбинированному показателю, отражающему соотношение пользы и риска, как инвалидизирующий инсульт и жизнеугрожающие кровотечения [18]. Апиксабан и дабигатран в дозе 150 мг статистически значимо снижали риск комбинированного показателя ишемический и геморрагический инсульт, но превосходство по многофакторному показателю пользы и риска: ишемический инсульт, геморрагический инсульт, инфаркт миокарда, системные эмболии, скорректированные большие кровотечения, оптимальное соотношение «польза – риск» – из трех зарегистрированных у нас в стране ПОАК имел только апиксабан.

В связи с отсутствием в настоящее время единого мнения относительно различий в риске желудочно-кишечного кровотечения при приеме различных ПОАК в разных дозах представляет интерес сетевой метаанализ ключевых РКИ W. Guo et al. [19]. Всего в анализ включено 25 РКИ (139 392 пациента). И это были не только исследования по оценке эффективности и безопасности ПОАК в сравнении с варфарином при ФП. В метаанализ включены исследования ПОАК против компаратора при первичной профилактике глубоких венозных тромбозов после ортопедических операций по замене тазобедренного и коленного сустава, исследования по лечению и вторичной профилактике глубоких венозных тромбозов и тромбоэмболии легочной артерии, по профилактике неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов у пациентов со стабильной ИБС/заболеваниями периферических артерий. Результаты сетевого метаанализа показали, что по сравнению с традиционными схемами лечения ривароксабан был связан с повышенным риском больших желудочно-кишечных кровотечений (ОР 1,37; 95% ДИ 1,00–1,85), в то время как риск больших желудочно-кишечных кровотечений у других ПОАК статистически значимо не отличался от риска при применении традиционных схем: на терапии апиксабаном получена тенденция к снижению риска на 23% (OR 0,77; 95% ДИ 0,53–1,07), на терапии эдоксабаном – тенденция к снижению риска на 14% (ОР 0,86; 95% ДИ 0,52–1,18), на терапии дабигатрана этексилатом – тенденция к увеличению риска на 22% (ОР 1,22; 95% ДИ 0,82–1,69). По сравнению с ривароксабаном апиксабан снижал риск больших желудочно-кишечных кровотечений на 44% (ОР 0,56; 95% ДИ 0,35–0,88). При расчете вероятности быть наиболее безопасным препаратом с точки зрения риска больших желудочно-кишечных кровотечений лидером безопасности оказался апиксабан (89,1%), за ним следовали эдоксабан (77,4%), традиционная терапия (51,4%), дабигатрана этексилат (23,8%) и ривароксабан (8,3%).

Результаты рандомизированных клинических исследований нашли отражение в национальных и международных клинических рекомендациях. Согласно российским рекомендациям «Фибрилляция и трепетание предсердий у взрослых», пациентам с высоким риском желудочно-кишечного кровотечения рекомендовано предпочесть АВК или другой ПОАК, а не дабигатрана этексилат 150 мг 2 раза в сутки и ривароксабан 20 мг/сут. Следует при выборе антикоагулянта отдавать предпочтение ПОАК перед варфарином [2].

Согласно европейским рекомендациям по диагностике и лечению фибрилляции предсердий у больных с недавним кровотечением, внимание должно быть направлено

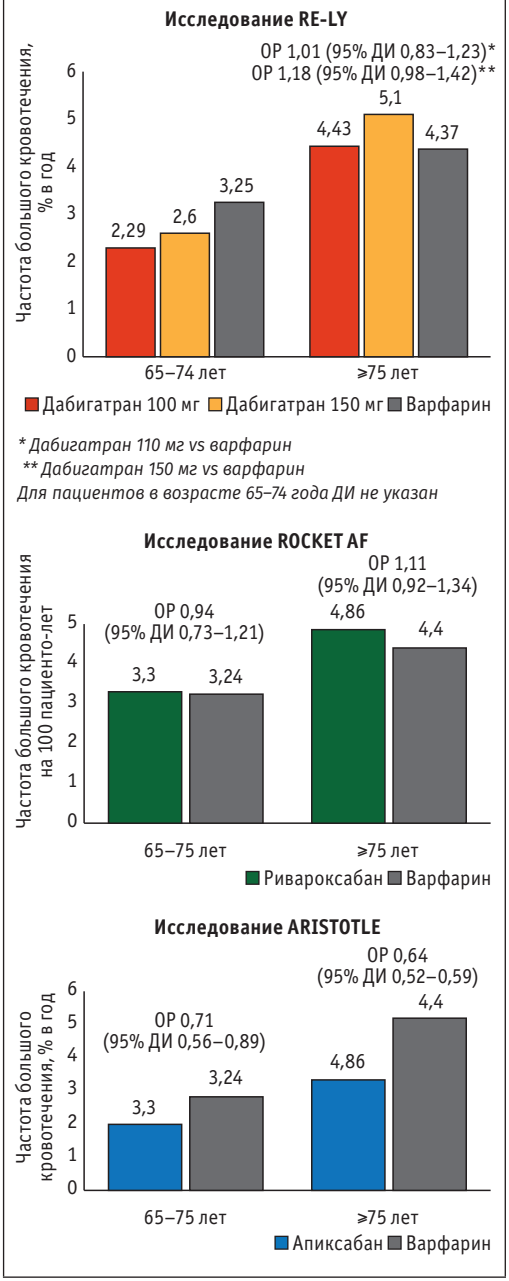
на предрасполагающую патологию (например, кровоточащая язва или полип у пациентов с желудочно-кишечной патологией), возврат к терапии пероральным антикоагулянтом должен быть осуществлен настолько быстро, насколько это возможно, решение принимается мультидисциплинарной командой. Решение должно быть принято в пользу апиксабана или дабигатрана 110 мг х 2, т.к. эти препараты не ассоциировались с повышением риска желудочно-кишечных кровотечений в сравнении с варфарином [1].

Следует отдельно остановиться на двух наиболее уязвимых в плане риска кровотечений популяциях пациентов, у которых выбор антикоагулянта с оптимальным соотношением пользы и риска особенно важен. Это пациенты старших возрастных групп (75 лет и старше) и пациенты с нарушением функции почек.

Риск кровотечений, включая внутричерепные геморрагии, увеличивается с возрастом. Возраст старше 65 лет включен в шкалу риска кровотечений HAS-BLED в качестве одного из факторов [1, 2]. Популяция пожилых пациентов (60–74 года) и пациентов старческого возраста (75–90 лет) хорошо изучена в регистрационных РКИ.

В исследовании RE-LY участвовало 18 113 пациентов, 59,9% были в возрасте моложе 75 лет, 40,1% имели возраст ⩾ 75 лет. Отмечено повышение риска большого кровотечения с увеличением возрастной категории [20]. Дабигатрана этексилат в обеих дозах снижал риск большого кровотечения у пациентов в возрасте моложе 75 лет в сравнении с варфарином (ОР 0,62; 95% ДИ 0,50–0,77 для дозы 110 мг, ОР 0,70; 95% ДИ 0,57–0,86 для дозы 150 мг), в то время как у пациентов ⩾ 75 лет обе дозы дабигатрана этексилата утрачивали преимущество перед варфарином (ОР 1,01; 95% ДИ 0,83–1,23 для дозы 110 мг, ОР 1,18; 95% ДИ 0,98–1,42 для дозы 150 мг, p взаимодействия < 0,001) (*рис. 2*). Взаимосвязь между возрастом и приемом дабигатрана этексилата была

РИСУНОК 2. Безопасность прямых пероральных антикоагулянтов у пожилых пациентов
FIGURE 2. Safety of direct oral anticoagulants in elderly patients



очевидной только для больших экстракраниальных кровотечений, включая большие желудочно-кишечные, но не для внутричерепных геморрагий, риск которых на терапии обеими дозами дабигатрана этексилата был ниже, чем на терапии варфарином независимо от возраста.

В исследование ROCKET AF рандомизировано 14 264 пациента с ФП, из них 44% были в возрасте 75 лет и старше [21]. Риск больших кровотечений на терапии ривароксабаном был сопоставим с риском кровотечений на терапии варфарином независимо от возраста (ОР 0,96; 95% ДИ 0,78–1,19 в возрасте моложе 75 лет, ОР 1,11; 95% ДИ 0,92–1,34 в возрасте ⩾ 75 лет).

Среди 18 201 пациента в исследовании ARISTOTLE 30% были моложе 65 лет, 39% – в возрасте 65–75 лет и 31% ⩾ 75 лет, в т.ч. 13% ⩾ 80 лет [22]. Самому старшему пациенту было 100 лет. С использованием модели Кокса проведен анализ влияния возраста на первичную конечную точку безопасности – риск больших кровотечений в течение среднего периода наблюдения 1,8 года [22]. Апиксабан статистически значимо снижал риск больших кровотечений по сравнению с варфарином независимо от возраста: у пациентов моложе 65 лет ОР 0,78; 95% ДИ 0,55–1,11, у пациентов 65–75 лет ОР 0,71; 95% ДИ 0,65–0,77, у пациентов старше 75 лет ОР 0,64; 95% ДИ 0,52–0,79. У пациентов пожилого и старческого возраста абсолютные преимущества апиксабана в сравнении с варфарином были выше, чем у пациентов моложе 65 лет. Редуцированную дозу апиксабана 2,5 мг 2 раза в день в исследовании получали пациенты при наличии у них двух или трех из следующих параметров: возраст ⩾ 80 лет, вес ⩽ 60 кг и креатинин сыворотки крови ⩾ 133 мкмоль/л. Среди 831 пациентов, получавших редуцированную дозу апиксабана, 790 были в возрасте ⩾75 лет. Риск кровотечений у пациентов старческого возраста на терапии апиксабаном был ниже, чем на терапии варфарином, независимо от принимаемой ими дозы препарата (ОР 0,55; 95% ДИ 0,31–0,94 для дозы 2,5 мг, ОР 0,66; 95% ДИ 0,53–0,83 для дозы 5 мг). В исследовании ARISTOTLE апиксабан продемонстрировал высокую безопасность у пациентов старших возрастных групп. Превосходство апиксабана над варфарином сохранялось даже у пациентов ⩾ 80 лет.

Сердце и почки тесно связаны между собой. Хроническая болезнь почек (ХБП) увеличивает риск развития ФП, и наоборот: ФП способствует прогрессированию ХБП [23]. Наличие ХБП у пациента, страдающего ФП, увеличивает риск тромбоэмболических осложнений, в то же время у пациентов с выраженным нарушением функции почек наблюдается существенное увеличение риска кровотечений. Согласно данным T. Potpara et al., частота встречаемости той или иной степени нарушения функции почек у пациентов, страдающих ФП, достигает 50% [23]. Наши данные полностью согласуются с данными зарубежных коллег. У 48,2% пациентов, наблюдающихся по поводу ФП в городском антиаритмическом центре при Покровской больнице Санкт-Петербурга, зарегистрирована ХБП 3-й и более тяжелой стадии [24]. В ключевые РКИ, в которых сравнивали ПОАК с варфарином у пациентов с ФП, не включались пациенты с тяжелым нарушением функции почек. В исследованиях RE-LY и ROCKET AF участвовали пациенты, имеющие клиренс креатинина не ниже 30 мл/мин [10, 11]. Критерием включения пациентов в исследование ARISTOTLE был клиренс креатинина не ниже 25 мл/мин [12]. Таким образом, мы обладает достоверной информацией о той или иной степени безопасности ПОАК в сравнении с варфарином лишь у пациентов с умеренным нарушением функции почек.

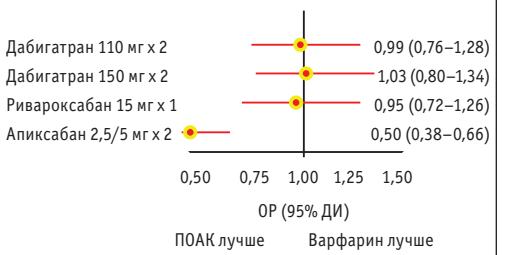
В исследовании RE-LY у пациентов с клиренсом креатинина < 50 мл/мин риск большого кровотечения был в 2 раза выше по сравнению с пациентами с клиренсом > 80 мл/мин как в группах дабигатрана этексилата, так и в группе варфарина [21]. В то же время риск больших кровотечений на терапии

дабигатрана этексилатом в дозе 150 мг был сопоставим с риском на терапии варфарином независимо от уровня клиренса креатинина [25]. В подгруппе пациентов с клиренсом креатинина ⩾ 80 мл/мин ОР 0,84; 95% ДИ 0,62–1,13, в подгруппе пациентов с клиренсом креатинина 50–79 мл/мин ОР 0,91; 95% ДИ 0,75–1,11, в подгруппе пациентов с клиренсом креатинина < 50 мл/мин ОР 1,01; 95% ДИ 0,79–1,30. Дабигатрана этексилат в дозе 110 мг превосходил варфарин по безопасности у пациентов с клиренсом креатинина ⩾ 50 мл/мин: ОР больших кровотечений 0,61; 95% ДИ 0,44–0,84 при клиренсе креатинина ⩾ 80 мл/мин, ОР 0,76; 95% ДИ 0,62–0,94 при клиренсе креатинина 50–79 мл/мин. У пациентов с клиренсом креатинина < 50 мл/мин преимущества дабигатрана этексилата в дозе 110 мг перед варфарином утрачивались (ОР больших кровотечений 0,99; 95% ДИ 0,77–1,28) (*рис. 3*).

В исследовании ROCKET AF пациенты, имеющие клиренс креатинина 50 мл/мин и выше, принимали дозу ривароксабана 20 мг один раз в день, при клиренсе креатинина 30–49 мл/мин доза ривароксабана снижалась до 15 мг [11, 26]. По сравнению с пациентами с клиренсом креатинина ⩾ 50 мл/мин пациенты с клиренсом креатинина 30–49 мл/мин были старше (средний возраст 73 и 79 лет соответственно) и имели более высокую частоту событий, как инсультов и системных эмболий, так и больших кровотечений, как в группе ривароксабана, так и в группе варфарина [26]. Риск больших кровотечений на терапии ривароксабаном статистически значимо не отличался от риска на терапии варфарином независимо от величины клиренса креатинина (ОР 0,95; 95% ДИ 0,72–1,26 в подгруппе пациентов с клиренсом креатинина 49–30 мл/мин, доза ривароксабана 15 мг, ОР 1,07; 95% ДИ 0,91–1,26 в подгруппе пациентов с клиренсом креатинина ⩾ 50 мл/мин, доза ривароксабана 20 мг).

При проведении анализа эффективности и безопасности апиксабана в зависимости от функции почек в исследовании ARISTOTLE базовая скорость клубочковой фильтрации (СКФ) оценивалась тремя способами: с использованием уравнений Кокрофта – Голта, формулы CKD-EPI, а также по уравнению, учитывающему уровень цистатина С [27]. Согласно исходным данным, у 7 518 пациентов (42%) расчетная СКФ (рСКФ) была > 80 мл/мин, у 7 587 пациентов (42%) – между 51 и 80 мл/мин и у 3 017 (15%) ⩽ 50 мл/мин. Частота сердечно-сосудистых событий и кровотечений была выше при нарушении функции почек (рСКФ ⩽ 80 мл/мин). Апиксабан превосходил варфарин по предотвращению инсультов или системных эмболий и снижению риска смерти от всех причин независимо от функции почек. Эти результаты были однотипными, независимо от методов оценки СКФ. Апиксабан ассоциировался с меньшим количеством больших кровотечений во всех диапазонах рСКФ. Снижение относительного риска большого кровотечения в сравнении с варфарином у пациентов с рСКФ ⩽ 50 мл/мин при использовании формулы Кокрофта – Голта составило 50% (ОР 0,50; 95% ДИ 0,38–0,66),

РИСУНОК 3. Риск больших кровотечений у пациентов с клиренсом креатинина ниже 50 мл/мин в регистрационных исследованиях прямых пероральных антикоагулянтов у пациентов, страдающих фибрилляцией предсердий
FIGURE 3. Risk of major bleeding in patients with creatinine clearance below 50 mL/min in registration studies of direct oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation



при использовании уравнения CKD-EPI – 52% (ОР 0,48; 95% ДИ 0,37–0,64), при использовании формулы с учетом уровня цистатина С – 35% (ОР 0,65; 95% ДИ 0,47–0,91). И эта закономерность сохранялась даже у пациентов старших возрастных групп. В исследовании ARISTOTLE большинство пациентов ⩾ 75 лет (89%) имели нарушение функции почек. Преимущества апиксабана по сравнению с варфарином сохранялись во всем диапазоне расчетной скорости клубочковой фильтрации и возрастных групп [22]. Примечательно, что риск больших кровотечений на терапии апиксабаном оставался ниже, чем на терапии варфарином, у пациентов крайне уязвимых популяций: возраст ⩾ 75 лет в сочетании с клиренсом креатинина 31–50 мл/мин (ОР 0, 53; 95% ДИ 0,37–0,76) и даже при клиренсе креатинина < 30 мл/мин (ОР 0, 35; 95% ДИ 0,14–0,86). Надо отметить, что пациентов с низким клиренсом креатинина (<30 мл/мин) в возрасте ⩾ 75 лет в исследовании было не так уж и мало – 221 человек.

В исследовании ARISTOTLE было показано превосходство апиксабана над варфарином в отношении профилактики инсульта, кровотечений и снижения смертности, причем это превосходство распространяется на все возрастные подгруппы и все подгруппы с нарушением функции почек. В сочетании с отсутствием необходимости в мониторинге параметров коагуляции и небольшим количеством лекарственных взаимодействий апиксабан представляется привлекательной альтернативой варфарину для пожилых пациентов с ФП, а также для пациентов с нарушением функции почек.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ ПРЯМЫХ ПЕРОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Прямых РКИ, сравнивающих эффективность ПОАК друг с другом, не проводилось. Тем не менее сетевые метаанализы данных РКИ показали, что ПОАК в целом имеют схожую эффективность, но разные профили безопасности [28, 29]. В наблюдательных исследованиях реальной клинической практики предприняты попытки сравнения ПОАК не только с варфарином, но и между собой [30, 31]. Наиболее крупные исследования по оценке эффективности и безопасности ПОАК в реальной клинической практике проведены в США с использованием единых источников данных, что обеспечивает некоторые доказательства сравнительной эффективности и безопасности ПОАК между собой, но с ограниченной возможностью обобщения и отсутствием всесторонней оценки исходов в различных подгруппах пациентов с неклапанной ФП.

В ретроспективном обсервационном исследовании ARISTOPHANES (Anticoagulants for Reduction in Stroke: Observational Pooled Analysis on Health Outcomes and Experience of Patients) проведен анализ баз данных национальных программ медицинского страхования США Medicare и Medicaid Services Medicare, а также четырех баз данных коммерческих заявлений пациентов с неклапанной ФП, принимавших незадолго до включения в анализ (меньше 12 мес.) апиксабан, дабигатрана этексилат, ривароксабан или варфарин [30]. Анализ данных проводился с 1 января 2013 г. по 30 сентября 2015 г. Для оценки риска инсульта, системных эмболий и больших кровотечений в сопоставленных когортах после корректировки исходных данных методом псевдорандомизации использовались модели Кокса. Эффективность и безопасность ПОАК сравнивалась с варфарином, кроме того, предпринято сравнение ПОАК между собой. Всего в 6 когорт были включены 434 046 пациентов. В трех когортах сравнения ПОАК с варфарином анализировались данные 263 035 пациентов: 100 977 в когорте «апиксабан – варфарин», 36 990 в когорте «дабигатран – варфарин», 125 068 в когорте «ривароксабан – варфарин». Пациенты в когорты

сравнения ПОАК между собой распределены следующим образом: 37 314 в когорте «апиксабан – дабигатран», 107 236 в когорте «апиксабан – ривароксабан» и 37 693 – «дабигатран – ривароксабан». Все три ПОАК статистически значимо снижали риск инсульта и системных эмболий в сравнении с варфарином: апиксабан на 36% (ОР 0,64; 95% ДИ 0,58–0,70), дабигатрана этексилат на 18% (ОР 0,82; 95% ДИ 0,71–0,95) и ривароксабан на 21% (ОР 0,79; 95% ДИ 0,73–0,85). При оценке риска больших кровотечений статистически значимое снижение риска было получено в сравнении с варфарином только у апиксабана на 40% (ОР 0,60; 95% ДИ 0,56–0,63) и дабигатрана этексилата на 29% (ОР 0,71; 95% ДИ 0,65–0,78). При сравнении ПОАК между собой терапия апиксабаном ассоциировалась с более низкой частотой инсульта, системных эмболий и больших кровотечений по сравнению с дабигатрана этексилатом (снижение риска инсульта и системных эмболий на 28%, ОР 0,72; 95% ДИ 0,60–0,85; снижение риска больших кровотечений на 22%, ОР 0,78; 95% ДИ 0,70–0,87) и ривароксабаном (снижение риска инсульта и системных эмболий на 20%, ОР 0,80; 95% ДИ 0,73–0,89; снижение риска больших кровотечений на 45%, ОР 0,55; 95% ДИ 0,53–0,59).

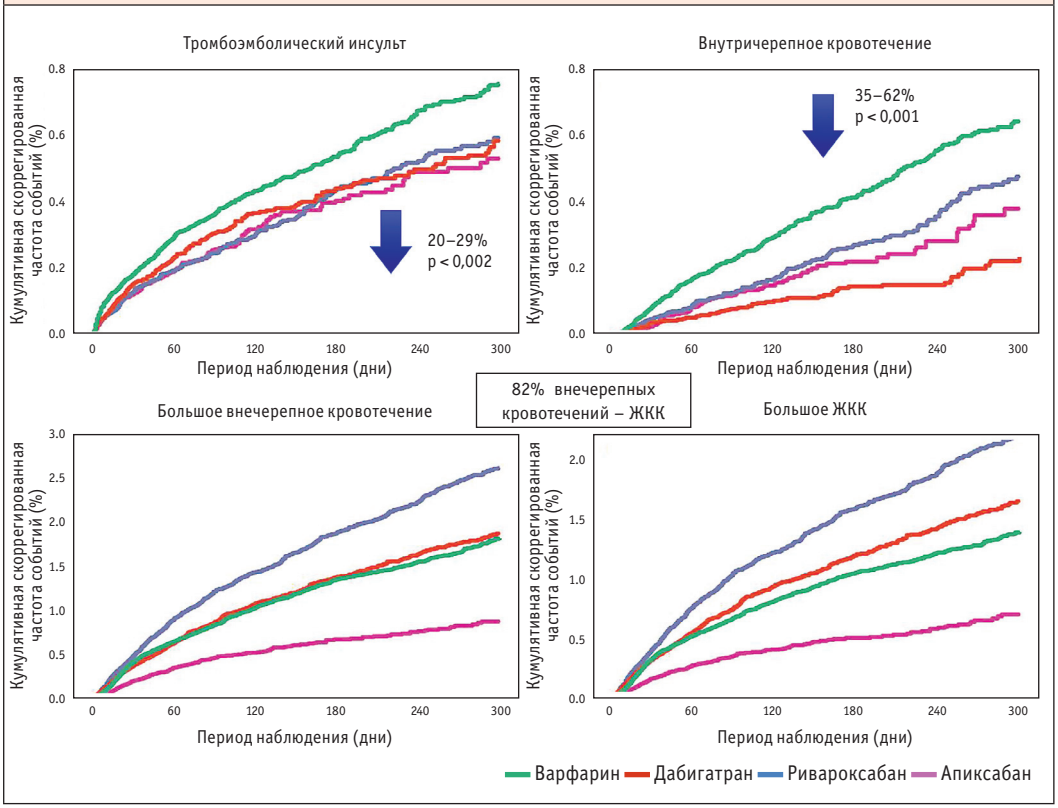
Еще в одном ретроспективном когортном исследовании программы Medicare проанализированы данные 448 944 пациентов 65 лет и старше, которым впервые был назначен антикоагулянт по показанию «профилактика инсульта и системных эмболий при неклапанной форме ФП» [31]. Варфарин получали 183 318 пациентов, стандартные дозы дабигатрана этексилата (150 мг дважды в день) – 86 198 пациентов, ривароксабана (20 мг один раз в день) – 106 389 пациентов, апиксабана (5 мг два раза в день) – 73 039 в период с октября 2010 г. по сентябрь 2015 г. По сравнению с варфарином каждый ПОАК статистически значимо снижал риск тромбоэмболического инсульта (снижение риска при первичном анализе на 20–29%, $p = 0,002$ для дабигатрана этексилата, $p < 0,001$ для ривароксабана и апиксабана), внутричерепного кровоизлияния (снижение риска на 35–62%; $p < 0,001$ для всех ПОАК) и смерти от всех причин (снижение на 19–34%, $p < 0,001$ для всех ПОАК) (*рис. 4*). Если говорить о риске больших экстракраниальных кровотечений, то не все ПОАК имели преимущество перед варфарином. Статистически значимое на 49% снижение риска больших экстракраниальных геморрагий получено только для апиксабана (ОР 0,51; 95% ДИ 0,45–0,58). 82% экстракраниальных геморрагий были представлены большими желудочно-кишечными кровотечениями, и вновь только у апиксабана получено статистически значимое снижение риска больших желудочно-кишечных кровотечений на 48% в сравнении с варфарином (ОР 0,52; 95% ДИ 0,45–0,60). В этом исследовании апиксабан статистически значимо снижал риск больших экстракраниальных и желудочно-кишечных геморрагий не только в сравнении с варфарином, но и в сравнении с двумя другими ПОАК. Безусловно, будучи обсервационным, исследование имеет ряд ограничений, описанных в первоисточнике.

Опубликованные данные реальной клинической практики подтверждают результаты рандомизированного клинического исследования ARISTOTLE и метаанализов РКИ об оптимальном соотношении пользы и риска у апиксабана у широкого круга пациентов.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРЯМЫХ ПЕРОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ В ПОВСЕДНЕВНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Высокая эффективность и достаточно хорошая безопасность ПОАК, предсказуемая фармакокинетика, стандартные режимы дозирования, минимум лекарственных взаимодействий, удобство приема, отсутствие необходимости рутинного контроля каких-либо параметров

РИСУНОК 4. Эффективность и безопасность прямых пероральных антикоагулянтов в сравнении с варфарином в ретроспективном когортном исследовании реальной клинической практики у пациентов с неклапанной формой фибрилляции предсердий с использование базы данных US Medicare
FIGURE 4. Efficacy and safety of direct oral anticoagulants versus warfarin in a retrospective cohort study of real-world clinical practice in patients with non-valvular atrial fibrillation using the US Medicare database



коагуляции позволили изменить отношение к профилактике инсульта и системных эмболий при ФП не только практикующих врачей, но и пациентов. Согласно данным неинтервенционного проспективного исследования, выполненного на базе городского антиаритмического центра при СПб ГБУЗ «Городская Покровская больница», в конце 2019 г. в стационаре получали антикоагулянтную терапию 93,8% пациентов из 100%, которым был показан постоянный прием антикоагулянта для профилактики инсульта и системных эмболий по поводу ФП [32]. При этом 83,9% пациентов принимали ПОАК и только 9,9% варфарин. В течение года ведение пациентов осуществлялось согласно программе ABC (Atrial fibrillation Better Care) [1, 17]. Состояние пациентов, приверженность к терапии контролировались по телефону ежемесячно. Через год 85,4% пациентов оставались на антикоагулянтной терапии (78,1% принимали ПОАК и 7,3% варфарин). Основным поводом отказа от приема варфарина были неудобство или невозможность контроля МНО. Основным поводом отказа

от приема ПОАК была стоимость препарата. Частота больших кровотечений в группе ПОАК составила 2,1% в год, частота небольших, т.н. досаждающих, кровотечений равнялась 5,2% в год. Небольшие досаждающие кровотечения не являются основанием для отмены антикоагулянта. Основная задача врача при развитии небольших кровотечений у пациента с ФП на терапии ПОАК по возможности, сохраняя прием ПОАК, выявить и устранить причину кровотечений. Пациента следует направить на обследования для выявления и устранения причины досаждающего кровотечения согласно Алгоритму оценки и модификации факторов риска небольших кровотечений у пациентов с фибрилляцией предсердий, получающих терапию ПОАК, Евразийской ассоциации терапевтов 2019 г. [33]. Прежде всего проводится оценка адекватности контроля артериального давления при повторяющихся носовых кровотечениях. В случае целевых цифр артериального давления пациенту назначается консультация ЛОР-врача. Кроме того, необходимо выявить и, по возможности, минимизировать клинически значимые лекарственные взаимодействия. Рекомендуется оценить количество употребляемого пациентом алкоголя и, если значение превышает 8 единиц алкоголя в неделю, с пациентом надо провести разъяснительную работу о необходимости соблюдения здорового образа жизни. Обязательна проверка адекватности назначенного лечения и соблюдения кратности приема препарата. Прием пациентом более высокой, чем полагается, дозы антикоагулянта зарегистрирован в 1% случае. При проведении исследования выявлена проблема назначения неадекватно низких доз ПОАК не только на амбулаторном этапе, но и в стационаре. Так, в стационаре на этапе включения пациентов в исследование 6,6% пациентов получали сниженную дозу ПОАК, в то время как им была показана полноценная доза. Через 6 мес. 26,8% пациентов получали сниженную дозу ПОАК. При назначении сниженной дозы ПОАК лечащие врачи стационара и поликлинического звена руководствовались исключительно возрастом пациентов (старше 80 лет), не анализируя другие критерии, влияющие на выбор дозы препарата (возраст старше 80 лет является основанием для снижения дозы до 110 мг два раза в день только при назначении дабигатрана этексилата). Возраст 80 лет и старше не является основанием для снижения дозы ривароксабана. Снижение дозы до 15 мг/сут требуется при нарушении функции почек и клиренсе креатинина 49–15 мл/мин. Сниженная доза апиксабана, 2,5 мг 2 раза в день, назначается только в случае наличия у пациента клиренса креатинина 29–15 мл/мин, при клиренсе креатинина 30 мл/мин и выше снижение дозы требуется в случае наличия у пациента трех или как минимум двух из следующих критериев: возраст 80 лет и старше, вес ⩽ 60 кг, креатинин в плазме крови ⩾ 1,5 мг/дл (133 мкмоль/л) [1, 2, 13].

В рекомендациях 2021 г. Европейской ассоциации сердечного ритма по использованию ПОАК у пациентов, страдающих ФП, подчеркивается, что снижение дозы ПОАК в первую очередь рекомендуется в соответствии с опубликованными и утвержденными критериями снижения дозы, только такой подход обеспечивает оптимальную пользу проводимой терапии [13].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приход ПОАК в клиническую практику оптимизировал профилактику инсульта и системных эмболий у пациентов, страдающих ФП. Интракраниальные геморрагии, являющиеся наиболее тяжелым видом кровотечений, на терапии ПОАК встречаются реже, чем на терапии антагонистами витамина К. Все ПОАК имеют сопоставимый профиль эффективности, однако профиль безопасности у них разный, прежде всего это касается риска больших экстракраниальных геморрагий. Для минимизации риска кровотечений

на терапии ПОАК необходим индивидуальный подход к выбору ПОАК для каждого конкретного пациента после оценки риска кровотечений и коррекции имеющихся факторов риска. Динамическое наблюдение за пациентом после назначения ему антикоагулянта с оптимальным соотношением пользы и риска обеспечивает максимальную безопасность терапии.

Поступила / Received 25.05.2021
Поступила после рецензирования / Revised 14.06.2021
Принята в печать / Accepted 14.06.2021

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Hindricks G., Potpara T., Dagres N., Arbelo E., Bax J.J., Blomström-Lundqvist C. et al. 2020 ESC Guidelines for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation Developed in Collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the Special Contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021;42(5):373–498. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612.
2. Аракелян М.Г., Бокерия Л.А., Васильева Е.Ю., Голицин С.П., Голухова Е.З., Горев М.И. и др. *Фибрилляция и трепетание предсердий: клинические рекомендации*. М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2020. 185 с. Режим доступа: https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_FP_TP.pdf.
3. Benjamin E.J., Muntner P., Alonso A., Bittencourt M.S., Callaway C.W., Carson A.P. et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139(10):e56-e528. https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000659.
4. Панченко Е.П., Аксета Г., Либис Р.А., Миллер О.Н., Новикова Т.Н., Нагибович О.А. Характеристика факторов риска и назначаемой антитромботической терапии у пациентов с недавно возникшей неклапанной фибрилляцией предсердий в Российской Федерации (по результатам международного регистра GARFIELD-AF). *Кардиология*. 2017;57(4):38–44. Режим доступа: https://elibrary.ru/item.asp?id=29076296.
5. Беленков Ю.Н., Шакарьянц Г.А., Хабарова Н.В., Ан Г.В. Антикоагулянтная терапия у пожилых пациентов с фибрилляцией предсердий. *Кардиология*. 2018;58(10):44–52. https://doi.org/10.18087/cardio.2018.10.10177.
6. Marini C., De Santis F., Sacco S., Russo T., Olivieri L., Totaro R., Carolei A. Contribution of Atrial Fibrillation to Incidence and Outcome of Ischemic Stroke: Results from a Population-Based Study. *Stroke*. 2005;36(6):1115–1119. https://doi.org/10.1161/01.STR.0000166053.83476.4a.
7. Руда М.М., Карпов Ю.А. Прямые оральные антикоагулянты при неклапанной фибрилляции предсердий: реальная клиническая практика. *Атмосфера. Новости кардиологии*. 2020;(3):3–16. https://doi.org/10.24412/2076-4189-2020-12279.
8. Benjamin E.J., Chen P.S., Bild D.E., Mascette A.M., Albert C.M., Alonso A. et al. Prevention of Atrial Fibrillation: Report from a National Heart, lung, and Blood Institute Workshop. *Circulation*. 2009;119(4):606–618. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.825380.
9. Hart R.G., Pearce L.A., Aguilar M.I. Meta-Analysis: Antithrombotic Therapy to Prevent Stroke in Patients Who Have Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Ann Intern Med*. 2007;146(12):857–867. https://doi.org/10.7326/0003-4819-146-12-200706190-00007.
10. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S., Eikelboom J., Oldgren J., Parekh A. et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361(12):1139–1151. https://doi.org/10.1056/NEJMoa0905561.
11. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J., Pan G., Singer D.E., Hacke W. et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(10):883–891. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1009638.
12. Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J., Lopes R.D., Hylek E.M., Hanna M. et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(11):981–992. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1107039.
13. Steffel J., Collins R., Antz M., Cornu P., Desteghe L., Haeusler K.G. et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *Europace*. 2021:euab065. https://doi.org/10.1093/europace/euab065.

14. January C.T., Wann L.S., Calkins H., Chen L.Y., Cigarroa J.E., Cleveland J.C. Jr et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society in Collaboration with the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*. 2019;140(2):e125-e151. https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000665.
15. Andrade J.G., Verma A., Mitchell L.B., Parkash R., Leblanc K., Atzema C. et al. 2018 Focused Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation. *Can J Cardiol*. 2018;34(11):1371–1392. https://doi.org/10.1016/j.cjca.2018.08.026.
16. Chiang C.E., Okumura K., Zhang S., Chao T.F., Siu C.W., Wei Lim T. et al. 2017 Consensus of the Asia Pacific Heart Rhythm Society on Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. *J Arrhythm*. 2017;33(4):345–367. https://doi.org/10.1016/j.joa.2017.05.004.
17. Кропачева Е.С., Панченко Е.П. Аспекты антикоагулянтной терапии у больных фибрилляцией предсердий в свете обновленных рекомендаций Европейского общества кардиологов 2020 года: место дабигатрана. *Атеротромбоз*. 2020;(2):17–26. https://doi.org/10.21518/2307-1109-2020-2-17-26.
18. Renda G., di Nicola M., De Caterina R. Net Clinical Benefit of Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants versus Warfarin in Phase III Atrial Fibrillation Trials. *Am J Med*. 2015;128(9):1007.e2-1014.e2. https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2015.03.034.
19. Guo W.Q., Chen X.H., Tian X.Y., Li L. Differences in Gastrointestinal Safety Profiles among Novel Oral Anticoagulants: Evidence from a Network Meta-Analysis. *Clin Epidemiol*. 2019;11:911–921. https://doi.org/10.2147/CLEP.S219335.
20. Eikelboom J.W., Wallentin L., Connolly S.J., Ezekowitz M., Healey J.S., Oldgren J. et al. Risk of Bleeding with 2 Doses of Dabigatran Compared with Warfarin in Older and Younger Patients with Atrial Fibrillation. An Analysis of the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulant Therapy (RE-LY) Trial. *Circulation*. 2011;123(21):2363–2372. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.004747.
21. Halperin J.L., Hankey G.J., Wojdyla D.M., Piccini J.P., Lokhnygina Y., Patel M.R. et al. Efficacy and Safety of Rivaroxaban Compared with Warfarin among Elderly Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation in the Rivaroxaban Once Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF). *Circulation*. 2014;130(2):138–146. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005008.
22. Halvorsen S., Atar D., Yang H., De Caterina R., Erol C., Garcia D. et al. Efficacy and Safety of Apixaban Compared with Warfarin According to Age for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: Observations from the ARISTOTLE Trial. *Eur Heart J*. 2014;35(28):1864–1872. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu046.
23. Potpara T.S., Ferro C.J., Lip G.Y. H. Use of Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation and Renal Dysfunction. *Nat Rev Nephrol*. 2018;14(5):337–351. https://doi.org/10.1038/nrneph.2018.19.
24. Новикова Т.Н., Ашуров А.Б., Киселева М.В., Плотникова М.О., Подопригора Е.А., Сайганов С.А., Хагуш А.Л. Профилактика инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий в клинической практике: эффективность и безопасность антикоагулянтной терапии. *Кардиология*. 2020;60(4):54–61. https://doi.org/10.18087/cardio.2020.4.n1023.
25. Hijazi Z., Hohnloser S.H., Oldgren J., Andersson U., Connolly S.J., Eikelboom J.W. et al. Efficacy and Safety of Dabigatran Compared with Warfarin in Relation to Baseline Renal Function in Patients with Atrial Fibrillation: A RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy) Trial Analysis. *Circulation*. 2014;129(9):961–970. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003628.
26. Fox K.A., Piccini J.P., Wojdyla D., Becker R.C., Halperin J.L., Nessel C.C. et al. Prevention of Stroke and Systemic Embolism with Rivaroxaban Compared with Warfarin in Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation and Moderate Renal Impairment. *Eur Heart J*. 2011;32(19):2387–2394. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr342.
27. Hohnloser S.H., Hijazi Z., Thomas L., Alexander J.H., Amerena J., Hanna M. et al. Efficacy of Apixaban When Compared with Warfarin in Relation to Renal Function in Patients with Atrial Fibrillation: Insights from the ARISTOTLE Trial. *Eur Heart J*. 2012;33(22):2821–2830. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs274.
28. Cameron C., Coyle D., Richter T., Kelly S., Gauthier K., Steiner S. et al. Systematic Review and Network Meta-Analysis Comparing Antithrombotic Agents for the Prevention of Stroke and Major Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation. *BMJ Open*. 2014;4(6):e004301. https://doi.org/10.1136/bmjopen-2013-004301.

29. López-López J.A., Sterne J.A. C., Thom H.H.Z., Higgins J.P.T., Hingorani A.D., Okoli G.N. et al. Oral Anticoagulants for Prevention of Stroke in Atrial Fibrillation: Systematic Review, Network Meta-Analysis, and Cost Effectiveness Analysis. *BMJ*. 2017;359:j5058. https://doi.org/10.1136/bmj.j5058.
30. Graham D.J., Baro E., Zhang R., Liao J., Wernecke M., Reichman E. et al. Comparative Stroke, Bleeding, and Mortality Risks in Older Medicare Patients Treated with Oral Anticoagulants for Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Am J Med*. 2019;132(5):596–604. https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2018.12.023.
31. Lip G.Y. H., Keshishian A., Li X., Hamilton M., Masseria C., Gupta K. et al. Effectiveness and Safety of Oral Anticoagulants among Nonvalvular Atrial Fibrillation Patients. *Stroke*. 2018;49(12):2933–2944. https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.118.020232.
32. Новикова Т.Н., Ашуров А.Б., Подопригора Е.А., Хагуш А.Л. Влияние не витамин К зависимых прямых пероральных антикоагулянтов на парадигму профилактики инсульта при фибрилляции предсердий в реальной клинической практике. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(S1):11–12. https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-s1.
33. Арутюнов Г.П., Фомин И.В., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г., Аляви А.Л., Вышлов Е.В. и др. *Алгоритм оценки и модификации факторов риска небольших кровотечений у пациентов с фибрилляцией предсердий, получающих терапию ПОАК: резолюция Евразийской ассоциации терапевтов*. М.: Евразийская ассоциация терапевтов; 2019. 28 с. Режим доступа: https://euat.ru/upload/recommendation/1566466669.pdf.

REFERENCES

1. Hindricks G., Potpara T., Dagres N., Arbelo E., Bax J.J., Blomström-Lundqvist C. et al. 2020 ESC Guidelines for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation Developed in Collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the Special Contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021;42(5):373–498. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612.
2. Arakelyan M.G., Bockeria L.A., Vasilieva E.Yu., Golitsin S.P., Golukhova E.Z., Gorev M.I. et al. *Atrial Fibrillation and Flutter: Clinical Guidelines*. Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation; 2020. 185 p. (In Russ.) Available at: https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_FP_TP.pdf.
3. Benjamin E.J., Muntner P., Alonso A., Bittencourt M.S., Callaway C.W., Carson A.P. et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139(10):e56-e528. https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000659.
4. Panchenko E.P., Accetta G., Libis P.A., Miller O.N., Novikova T.N., Nagibovich O.A. Risk Factors and Prescribed Antithrombotic Therapy in Patients with Newly Diagnosed Nonvalvular Atrial Fibrillation in Russian Population: Data from the GARFIELD-AF Registry. *Kardiologiia = Cardiology*. 2017;57(4):38–44. (In Russ.) Available at: https://elibrary.ru/item.asp?id=29076296.
5. Belenkov Yu.N., Shakaryants G.A., Khabarova N.V., An G.V. Anticoagulant Therapy in Elderly Patients with Atrial Fibrillation. *Kardiologiia = Cardiology*. 2018;58(10):45–52. (In Russ.) https://doi.org/10.18087/cardio.2018.10.10177.
6. Marini C., De Santis F., Sacco S., Russo T., Olivieri L., Totaro R., Carolei A. Contribution of Atrial Fibrillation to Incidence and Outcome of Ischemic Stroke: Results from a Population-Based Study. *Stroke*. 2005;36(6):1115–1119. https://doi.org/10.1161/01.STR.0000166053.83476.4a.
7. Ruda M.M., Karpov Yu.A. Direct Oral Anticoagulants for Nonvalvular Atrial Fibrillation: Real Clinical Practice. *Atmosfera. Novosti kardiologii = Atmosfera. Cardiology news*. 2020;(3):3–16. (In Russ.) https://doi.org/10.24412/2076-4189-2020-12279.
8. Benjamin E.J., Chen P.S., Bild D.E., Mascette A.M., Albert C.M., Alonso A. et al. Prevention of Atrial Fibrillation: Report from a National Heart, lung, and Blood Institute Workshop. *Circulation*. 2009;119(4):606–618. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.825380.
9. Hart R.G., Pearce L.A., Aguilar M.I. Meta-Analysis: Antithrombotic Therapy to Prevent Stroke in Patients Who Have Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Ann Intern Med*. 2007;146(12):857–867. https://doi.org/10.7326/0003-4819-146-12-200706190-00007.
10. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S., Eikelboom J., Oldgren J., Parekh A. et al. Dabigatran versus Warfarin

in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361(12):1139–1151. https://doi.org/10.1056/NEJMoa0905561.
11. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J., Pan G., Singer D.E., Hacke W. et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(10):883–891. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1009638.
12. Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J., Lopes R.D., Hylek E.M., Hanna M. et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(11):981–992. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1107039.
13. Steffel J., Collins R., Antz M., Cornu P., Desteghe L., Haeusler K.G. et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *Europace*. 2021:euab065. https://doi.org/10.1093/europace/euab065.
14. January C.T., Wann L.S., Calkins H., Chen L.Y., Cigarroa J.E., Cleveland J.C. Jr et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society in Collaboration with the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*. 2019;140(2):e125-e151. https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000665.
15. Andrade J.G., Verma A., Mitchell L.B., Parkash R., Leblanc K., Atzema C. et al. 2018 Focused Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation. *Can J Cardiol*. 2018;34(11):1371–1392. https://doi.org/10.1016/j.cjca.2018.08.026.
16. Chiang C.E., Okumura K., Zhang S., Chao T.F., Siu C.W., Wei Lim T. et al. 2017 Consensus of the Asia Pacific Heart Rhythm Society on Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. *J Arrhythm*. 2017;33(4):345–367. https://doi.org/10.1016/j.joa.2017.05.004.
17. Kropacheva E.S., Panchenko E.P. Aspects of Anticoagulant Therapy in Patients with Atrial Fibrillation in the Light of the Updated Guidelines of the European Society of Cardiology 2020: the Place of Dabigatran. *Aterotromboz = Atherothrombosis*. 2020;(2):17–26. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2307-1109-2020-2-17-26.
18. Renda G., di Nicola M., De Caterina R. Net Clinical Benefit of Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants versus Warfarin in Phase III Atrial Fibrillation Trials. *Am J Med*. 2015;128(9):1007.e2-1014.e2. https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2015.03.034.
19. Guo W.Q., Chen X.H., Tian X.Y., Li L. Differences in Gastrointestinal Safety Profiles among Novel Oral Anticoagulants: Evidence from a Network Meta-Analysis. *Clin Epidemiol*. 2019;11:911–921. https://doi.org/10.2147/CLEP.S219335.
20. Eikelboom J.W., Wallentin L., Connolly S.J., Ezekowitz M., Healey J.S., Oldgren J. et al. Risk of Bleeding with 2 Doses of Dabigatran Compared with Warfarin in Older and Younger Patients with Atrial Fibrillation. An Analysis of the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulant Therapy (RE-LY) Trial. *Circulation*. 2011;123(21):2363–2372. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.004747.
21. Halperin J.L., Hankey G.J., Wojdyla D.M., Piccini J.P., Lokhnygina Y., Patel M.R. et al. Efficacy and Safety of Rivaroxaban Compared with Warfarin among Elderly Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation in the Rivaroxaban Once Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF). *Circulation*. 2014;130(2):138–146. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005008.
22. Halvorsen S., Atar D., Yang H., De Caterina R., Erol C., Garcia D. et al. Efficacy and Safety of Apixaban Compared with Warfarin According to Age for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: Observations from the ARISTOTLE Trial. *Eur Heart J*. 2014;35(28):1864–1872. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu046.
23. Potpara T.S., Ferro C.J., Lip G.Y.H. Use of Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation and Renal Dysfunction. *Nat Rev Nephrol*. 2018;14(5):337–351. https://doi.org/10.1038/nrneph.2018.19.
24. Novikova T.N., Ashurov A.B., Kiseleva M.V., Plotnikova M.O., Podoprigora E.A., Sayganov S.A., Khagush A.L. Stroke Prevention in Patients with Atrial Fibrillation in Real Clinical Practice, Emphasis on Efficacy and Safety of Anticoagulant Therapy. *Kardiologiya = Cardiology*. 2020;60(4):54–61. (In Russ.) https://doi.org/10.18087/cardio.2020.4.n1023.
25. Hijazi Z., Hohnloser S.H., Oldgren J., Andersson U., Connolly S.J., Eikelboom J.W. et al. Efficacy and Safety of Dabigatran Compared with Warfarin in Relation to Baseline Renal Function in Patients with Atrial Fibrillation: A RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy) Trial Analysis. *Circulation*. 2014;129(9):961–970. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003628.

26. Fox K.A., Piccini J.P., Wojdyla D., Becker R.C., Halperin J.L., Nessel C.C. et al. Prevention of Stroke and Systemic Embolism with Rivaroxaban Compared with Warfarin in Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation and Moderate Renal Impairment. *Eur Heart J*. 2011;32(19):2387–2394. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr342.
27. Hohnloser S.H., Hijazi Z., Thomas L., Alexander J.H., Amerena J., Hanna M. et al. Efficacy of Apixaban When Compared with Warfarin in Relation to Renal Function in Patients with Atrial Fibrillation: Insights from the ARISTOTLE Trial. *Eur Heart J*. 2012;33(22):2821–2830. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs274.
28. Cameron C., Coyle D., Richter T., Kelly S., Gauthier K., Steiner S. et al. Systematic Review and Network Meta-Analysis Comparing Antithrombotic Agents for the Prevention of Stroke and Major Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation. *BMJ Open*. 2014;4(6):e004301. https://doi.org/10.1136/bmjopen-2013-004301.
29. López-López J.A., Sterne J.A. C., Thom H.H. Z., Higgins J.P. T., Hingorani A.D., Okoli G.N. et al. Oral Anticoagulants for Prevention of Stroke in Atrial Fibrillation: Systematic Review, Network Meta-Analysis, and Cost Effectiveness Analysis. *BMJ*. 2017;359:j5058. https://doi.org/10.1136/bmj.j5058.
30. Graham D.J., Baro E., Zhang R., Liao J., Wernecke M., Reichman E. et al. Comparative Stroke, Bleeding, and Mortality Risks in Older Medicare Patients Treated with Oral Anticoagulants for Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Am J Med*. 2019;132(5):596–604. https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2018.12.023.
31. Lip G.Y. H., Keshishian A., Li X., Hamilton M., Masseria C., Gupta K. et al. Effectiveness and Safety of Oral Anticoagulants among Nonvalvular Atrial Fibrillation Patients. *Stroke*. 2018;49(12):2933–2944. https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.118.020232.
32. Novikova T.N., Ashurov A.B., Podoprigora E.A., Khagush A.L. The Effect of Non-Vitamin K Dependent Direct Oral Anticoagulants on the Paradigm of Stroke Prevention in Atrial Fibrillation in Real Clinical Practice. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(S1):11–12. (In Russ.) https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-s1.
33. Arutyunov G.P., Fomin I.V., Tarlovskaya E.I., Arutyunov A.G., Alyavi A.L., Vyshlov E.V. et al. *Algorithm for Assessing and Modifying Risk Factors for Minor Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation: Resolution of the Eurasian Association of Physicians*. Moscow: Eurasian Association of Physicians; 2019. 28 p. (In Russ.) Available at: https://euat.ru/upload/recommendation/1566466669.pdf.

Информация об авторе:

Новикова Татьяна Николаевна, д.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии и кардиологии имени М.С. Кушаковского, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; novikova-tn@mail.ru

Information about the author:

Tatiana N. Novikova, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Therapy and Cardiology named after M.S. Kushakovsky, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia; novikova-tn@mail.ru

https://doi.org/10.21518/2307-1109-2021-11-1-128-143

BY-NC-ND

Оригинальная статья / Original article

Диагностическая эффективность перфузионной компьютерной томографии миокарда с чреспищеводной электрокардиостимуляцией у больных с исходным диагнозом «острый коронарный синдром»

Ю. А. Омаров[1]✉, mugen13@narod.ru, **Т.Н. Веселова**[1], **Р.М. Шахнович**[1], **Т.С. Сухинина**[1], **Н.С. Жукова**[1], **И.Н. Меркулова**[1], **Н.А. Барышева**[1], **Д.В. Певзнер**[1], **В.Н. Шитов**[1], **Л.С. Атабаева**[1], **Р.О. Хангоев**[1], **Г.К. Арутюнян**[1], **В.М. Миронов**[1], **Е.В. Меркулов**[1], **И.И. Староверов**[1], **С.К. Терновой**[1,2]

[1] Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии; 121552, Россия, Москва, 3-я Черепковская ул., д. 15а

[2] Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Б. Пироговская, д. 6, стр. 1

Резюме

Введение. Компьютерная томографическая ангиография (КТА) широко используется для выявления атеросклеротических изменений в коронарных артериях (КА). Однако метод ограничен невозможностью проведения функциональной оценки выявленных стенозов. С этой целью может использоваться перфузионная компьютерная томография миокарда (ПКТ).

Цель исследования. Оценить диагностическую точность методов ПКТ миокарда с чреспищеводной электрокардиостимуляцией (ЧПЭС) и стресс-эхокардиографии (стресс-ЭхоКГ) с велоэргометрией (ВЭМ) в выявлении преходящей ишемии у больных с исходным диагнозом «острый коронарный синдром» (ОКС) с пограничными стенозами (50–75%) в КА по отношению к измерениям фракционного резерва кровотока (ФРК).

Материалы и методы. В исследование были включены 30 больных с исходным диагнозом ОКС с пограничными (50–75%) стенозами в КА по данным КТА или коронарной ангиографии (КАГ). Впоследствии им были выполнены ПКТ миокарда на томографе с 320-рядным детектором с ЧПЭС, а также стресс-ЭхоКГ с ВЭМ. В качестве референтного метода использовалось инвазивное измерение ФРК. Значение показателя ФРК < 0,8 указывало на гемодинамическую значимость стеноза. Перфузия миокарда оценивалась визуально. При проведении стресс-ЭхоКГ оценивалась региональная сократимость миокарда левого желудочка.

Результаты. Все больные обследованы согласно заявленному протоколу. ПКТ с ЧПЭС выявила ФРК-значимые стенозы с чувствительностью, специфичностью, прогностической ценностью положительного результата и прогностической ценностью отрицательного результата 56, 93, 90, 65% соответственно, стресс-ЭхоКГ с ВЭМ 62, 93, 91, 68% соответственно.

Выводы. ПКТ миокарда с ЧПЭС позволяет выявить дефекты перфузии, ассоциированные с преходящей ишемией, а диагностическая точность метода при сравнении с ФРК сопоставима с уже хорошо зарекомендовавшей себя стресс-ЭхоКГ. Использование ПКТ с ЧПЭС в комбинации с КТА можно рассматривать как перспективный диагностический инструмент у больных без известной коронарной анатомии и с подозрением на ОКС.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, компьютерная томография, перфузионная компьютерная томография, пограничный стеноз, чреспищеводная электрокардиостимуляция, стресс-эхокардиография, фракционный резерв кровотока

Для цитирования: Омаров Ю.А., Веселова Т.Н., Шахнович Р.М., Сухинина Т.С., Жукова Н.С., Меркулова И.Н., Барышева Н.А., Певзнер Д.В., Шитов В.Н., Атабаева Л.С., Хангоев Р.О., Арутюнян Г.К., Миронов В.М., Меркулов Е.В., Староверов И.И., Терновой С.К. Диагностическая эффективность перфузионной компьютерной томографии миокарда с чреспищеводной электрокардиостимуляцией у больных с исходным диагнозом «острый коронарный синдром». *Атеротромбоз.* 2021;11(1):128–143. https://doi.org/10.21518/2307-1109-2021-11-1-128-143.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Diagnostic efficiency of myocardial perfusion computed tomography with transesophageal pacing in patients with an initial diagnosis of acute coronary syndrome

Yusup A. Omarov[1]✉, mugen13@narod.ru, **Tatiana N. Veselova**[1], **Roman M. Shakhnovich**[1], **Tatyana S. Sukhinina**[1], **Natalia S. Zhukova**[1], **Irina N. Merkulova**[1], **Natalya A. Barysheva**[1], **Dmitry V. Pevzner**[1], **Victor N. Shitov**[1], **Lina S. Atabaeva**[1], **Ruslan O. Khangoev**[1], **Goar K. Arutyunyan**[1], **Vsevolod M. Mironov**[1], **Evgeny V. Merkulov**[1], **Igor I. Staroverov**[1], **Sergey K. Ternovoy**[1,2]

© Омаров Ю.А., Веселова Т.Н., Шахнович Р.М., Сухинина Т.С., Жукова Н.С., Меркулова И.Н., Барышева Н.А., Певзнер Д.В., Шитов В.Н. и др., 2021

[1] National Medical Research Center of Cardiology; 15a, 3rd Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia
[2] Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 6, Bldg. 1, B. Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia

Abstract

Introduction. Computed tomography angiography (CTA) is widely used to detect atherosclerotic changes in coronary arteries (CA). However, the method islimited by the impossibility to perform functional assessment of detected stenoses. Perfusion computed tomography of the myocardium (PCT) can be used for this purpose.
Aim of the study. To assess diagnostic accuracy of PCT of the myocardium with transesophageal electrocardiostimulation (TEES) and stress-echocardiography (stress-echoCG) with veloergometry (VEM) in detection of transient ischemia in patients with initial diagnosis of "acute coronary syndrome" (ACS) with borderline stenoses (50–75%) in CA in relation to measurements of fractional flow reserve (FFR).
Materials and Methods. The study included 30 patients with the initial diagnosis of ACS with borderline (50–75%) stenoses in CA according to CTA or coronary angiography (CAG). Subsequently, they underwent myocardial PCT with 320-row detector with TEES, as well as stress-echoCG with VEM. Invasive FFR measurement was used as a reference method. FFR value < 0.8 indicated hemodynamic significance of stenosis. Myocardial perfusion was assessed visually. Regional myocardial contractility of theleft ventricle was assessed by stress-echoCG.
Results. All patients were examined according to the stated protocol. PCT with TEES revealed FFR-significant stenoses with sensitivity, specificity, prognostic value of positive result and prognostic value of negative result 56, 93, 90, 65% respectively, stress-echoCG with VEM 62, 93, 91, 68% respectively.
Conclusion. Myocardial PCT with TEES enables to detect perfusion defects associated with transient ischemia, and the diagnostic accuracy of the method in comparison with FFR is comparable with the already well-proven stress-echoCG. The use of PCT with TEES in combination with CTA can be considered as a promising diagnostic tool in patients without known coronary anatomy and with suspected ACS.

Keywords: acute coronary syndrome, computed tomography, perfusion computed tomography, borderline stenosis, transesophageal electrocardiostimulation, stress echocardiography, fractional flow reserve

For citation: Omarov Y.A., Veselova T.N., Shakhnovich R.M., Sukhinina T.S., Zhukova N.S., Merkulova I.N., Barysheva N.A., Pevzner D.V., Shitov V.N., Atabaeva L.S., Khangoev R.O., Arutyunyan G.K., Mironov V.M., Merkulov E.V., Staroverov I.I., Ternovoy S.K. Diagnostic efficiency of myocardial perfusion computed tomography with transesophageal pacing in patients with an initial diagnosis of acute coronary syndrome. *Atherothromboz = Atherothrombosis*. 2021;11(1):128–143. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2307-1109-2021-11-1-128-143.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Компьютерная томография (КТ) является основной визуализирующей методикой, использующейся для обследования больных с подозрением на острый коронарный синдром (ОКС) с низкой или средней предтестовой вероятностью: нетипичной клинической картиной, отсутствием признаков острой ишемии на электрокардиограмме (ЭКГ), нормальным уровнем сердечного тропонина [1, 2]. В многочисленных клинических исследованиях продемонстрировано, что отсутствие стенотических изменений в коронарных артериях (КА) по данным компьютерной томографической ангиографии (КТА) в абсолютном большинстве случаев исключает наличие ишемической болезни сердца (ИБС) [3, 4]. При выявлении стенозов в КА методом КТА важно определить их функциональную значимость, особенно когда стенозы характеризуются как пограничные – 50–75%. С этой целью может использоваться перфузионная компьютерная томография миокарда (ПКТ) [5, 6]. Растущее число клинических исследований показывает, что комбинация методов ПКТ миокарда и КТА позволяет одномоментно проводить морфологическую и функциональную оценки коронарного атеросклероза с высокой точностью. При проведении ПКТ в качестве стресс-агентов, как правило, используются фармакологическое препараты [7]. В ранее опубликованной работе мы продемонстрировали возможность применения чреспищеводной электрокардиостимуляции (ЧПЭС), являющейся безопасным и эффективным методом стресс-теста [8]. Представляет интерес сравнение данной методики с уже хорошо зарекомендовавшими себя визуализирующими методами, в частности стресс-эхокардиографией

(стресс-ЭхоКГ) в сочетании с велоэргометрией (ВЭМ). В силу доступности и высокой информативности данный метод широко используется в клинической практике, его применение имеет высокий класс (I) и уровень доказательности (B) в рекомендациях Европейского общества кардиологов по лечению ОКС без подъема сегмента ST (ОКСбпST) от 2020 г. [2].

В исследование включены больные с подозрением на ОКС, а также пациенты с подтвержденным острым инфарктом миокарда (ОИМ), у которых в ходе проведения коронарной ангиографии (КАГ) были выявлены пограничные стенозы в инфаркт-несвязанных артериях.

В качестве референтной методики использовалось инвазивное измерение фракционного резерва кровотока (ФРК), являющееся на сегодняшний день золотым стандартом определения гемодинамической значимости стеноза [9]. Согласно данным многочисленных исследований, ФРК-ориентированный подход к реваскуляризации ассоциируется со снижением риска развития сердечно-сосудистых осложнений, включающих ОИМ и смерть [10], а пороговым значением измерения считается 0,8 [8].

Цель исследования – оценить диагностическую точность методов ПКТ миокарда с ЧПЭС и стресс-ЭхоКГ с ВЭМ в выявлении преходящей ишемии у больных с исходным диагнозом ОКС и пограничными стенозами (50–75%) в КА в сравнении с инвазивным измерением ФРК.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В период с февраля 2019 по декабрь 2020 г. в исследование были включены 30 человек, поступившие в блок реанимации и интенсивной терапии, из которых 22 пациента с подозрением на ОКС и выявленным пограничным (50–75%) стенозом в КА по данным КТА и 8 пациентов с ОИМ, у которых выявлялся пограничный стеноз в инфаркт-несвязанных артериях при проведении КАГ. Всем исследуемым проведены ПКТ на томографе с 320-рядным детектором в сочетании со стресс-тестом ЧПЭС, стресс-ЭхоКГ с ВЭМ и инвазивное измерение ФРК.

В группу с подозрением на ОКС включены пациенты без значимого повышения уровня сердечного тропонина в крови и отсутствием ишемических изменений на ЭКГ. Вместе с тем клиническая картина позволяла заподозрить наличие ОКС. Диагноз ОИМ устанавливался согласно критериям четвертого универсального определения инфаркта миокарда (ИМ) от 2018 г. [11]: выявление повышения и/или последующего снижения уровня маркеров повреждения миокарда (предпочтительнее тропонина) более 99-го перцентиля верхней границы нормы и хотя бы один из следующих признаков ишемии: клинические симптомы, электрокардиографические признаки (динамика сегмента ST или полная блокада левой ножки пучка Гиса), появление патологического зубца Q, уменьшение массы жизнеспособного миокарда по данным визуализирующих методов или появление новых зон нарушений локальной сократимости.

Критерии исключения из исследования: наличие более одного стеноза в артерии > 50%, свежего очагового поражения или постинфарктного рубца в бассейне исследуемой артерии, почечная недостаточность (скорость клубочковой фильтрации < 50 мл/мин/1,73 м^2), аллергические реакции на йодсодержащие препараты в анамнезе, беременность и период кормления грудью, тяжелые сопутствующие заболевания, самостоятельно влияющие на прогноз, наличие противопоказаний к проведению ЧПЭС, стресс-ЭхоКГ с ВЭМ, клаустрофобия.

Больных, которым невозможно было выполнить нагрузочную пробу на ВЭМ при проведении стресс-ЭхоКГ (заболевания опорно-двигательного аппарата, ишемия нижних конечностей), произвести оценку КА при КТА (выраженный кальциноз, наличие артефактов), не включали в исследование.

Прием антиангинальных препаратов, включая бета-адреноблокаторы, был прекращен за 48 ч до проведения стресс-тестов. Пациентам с подозрением на ОКС КТ проводили в течение первых суток поступления в стационар. Больным с ОИМ исследования проводили на 7–10-е сутки заболевания.

Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в *табл. 1*.

Компьютерная томографическая ангиография коронарных артерий. КТА проводили на томографе с 320-рядным детектором (Canon AQUILION ONE GENESIS 640, Япония). За один оборот рентгеновской трубки продолжительностью 0,275 с одновременно выполнялось 640 томографических срезов толщиной 0,5 мм с внутривенным введением 50–60 мг (в зависимости от массы тела больного) контрастного препарата с концентрацией йода 350–370 мг/мл. Напряжение на рентгеновской трубке составляло 100 кВ при индексе массы тела (ИМТ) < 25 кг/м^2 (120 кВ при ИМТ ⩾ 25 кг/м^2). После выполнения топограммы грудной клетки проводили разметку зоны интереса от уровня на 1 см выше корня аорты и до уровня диафрагмы. Контрастный препарат вводили внутривенно со скоростью 5 мл/с автоматическим шприцем. Артериальная фаза исследования начиналась автоматически при достижении пиковой концентрации контрастного препарата в просвете корня аорты. Использовалась проспективная ЭКГ-синхронизация в диапазоне интервала R – R от 75 до 95%. При частоте сердечных сокращений (ЧСС) > 65 уд/мин применяли пероральный или внутривенный бета-адреноблокатор.

ТАБЛИЦА 1. Клиническая характеристика пациентов с подозрением на острый коронарный синдром (n = 22) и острый инфаркт миокарда (n = 8)
TABLE 1. Clinical characteristics of patients with suspected acute coronary syndrome (n = 22) and acute myocardial infarction (n = 8)

Характеристика	Больные с подозрением на ОКС и ОИМ	
	Абс. число	%
Общее число пациентов	30	100
Средний возраст, годы	64 ± 7,9	
Пол, м/ж	22/8	73/27
Постинфарктный кардиосклероз	12	40
Стентирование в анамнезе	10	33
Артериальная гипертония	24	80
Гиперхолестеринемия	20	67
Сахарный диабет	8	27
Курение	15	50
ОНМК в анамнезе	1	3
Отягощенная наследственность	13	43

Примечание. ОКС – острый коронарный синдром, ОИМ – острый инфаркт миокарда, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, м – мужчины, ж – женщины.

Протокол проведения перфузионной компьютерной томографии миокарда. Протокол включал две фазы исследования КТА: выполненную на фоне стресс-теста ЧПЭС (фаза стресса) и в покое с одинаковыми параметрами томографии и дозами контрастного вещества. У пациентов, включенных в исследование на основании данных КТА КА, при проведении ПКТ выполняли только исследование фазы стресса, а оценку перфузии миокарда в покое проводили на основании изображений, полученных при первичной КТ. Стресс-тест с ЧПЭС выполняли с помощью чреспищеводного электрокардиостимулятора «Эзотест ДМС». Исследование проводили натощак, исключая прием пищи за 3–4 ч.

Фаза стресса. В начале исследования выполняли топограмму в боковой и прямой проекциях, по которой устанавливали границы зоны исследования: от бифуркации трахеи и до нижней границы сердца. После этого начинали стресс-тест: во время нахождения пациента на столе компьютерного томографа

под контролем параметров 12-канальной ЭКГ, артериального давления (АД) инициировали ЧПЭС, начиная с частоты на 20 имп/мин меньше субмаксимальной ЧСС, рассчитанной по формуле: 0,75 х (220 – возраст пациента). В дальнейшем каждую минуту, не прекращая стимуляции, дискретно увеличивали частоту ритма на 10 имп/мин в течение 3 мин до достижения субмаксимальной ЧСС – по минуте на каждой ступени. При возникновении атриовентрикулярной блокады II степени с периодами Самойлова – Венкебаха внутривенно вводили 1 мг атропина сульфата. Последнюю ступень стимуляции выполняли при максимальной ЧСС в течение 3 мин. Суммарное время стимуляции составляло 6 мин. В конце 6-й минуты стимуляции через периферический венозный катетер начиналось автоматическое введение контрастного вещества, и при достижении его пиковой концентрации в проекции корня аорты одномоментно прекращалась стимуляция и проводилась КТА. Средняя ЧСС после прекращения стимуляции составила 64 уд/мин.

Фаза покоя. Исследование в покое проводили через 20 мин после фазы стресса. При ЧСС > 65 уд/мин применяли бета-адреноблокатор перорально или внутривенно.

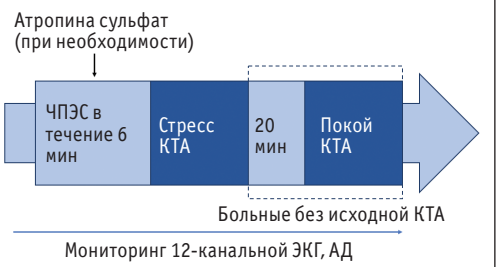
Средняя доза лучевой нагрузки на пациента составила 11,8 ± 4,4 мЗв.

Протокол проведения исследования схематично изображен на *рис. 1*.

Анализ состояния коронарных артерий по данным компьютерной томографической ангиографии в покое. Изображения КТА были проанализированы опытным специалистом. Визуально оценивалась степень стеноза каждого коронарного сегмента. При наличии одного стеноза 50–75% и без других стенозов в артерии ⩾ 50% больного включали в исследование.

Анализ перфузии миокарда. С помощью реконструкций полученных изображений выбирали фазу с наименьшим количеством артефактов. Изображения оценивали

РИСУНОК 1. Протокол проведения перфузионной компьютерной томографии
FIGURE 1. Perfusion computed tomography protocol



Примечание. ЧПЭС – чреспищеводная электрокардиостимуляция, КТА – компьютерная томографическая ангиография, ЭКГ – электрокардиограмма, АД – артериальное давление.

два специалиста в соответствии с 17-сегментной моделью Американской кардиологической ассоциации [12], исключая верхушку левого желудочка (ЛЖ). Каждый из 16 сегментов миокарда оценивали по отсутствию или наличию дефекта контрастирования миокарда (дефекта перфузии) при визуальной оценке. Дефектом контрастирования считали более темный участок пониженной рентгеновской плотности миокарда по отношению к остальным сегментам ЛЖ. Специалисты, оценивающие дефекты перфузии миокарда, не знали о локализации стенозов в КА.

Протокол проведения стресс-эхокардиографии с велоэргометрией. Для проведения стресс-ЭхоКГ использовались ультразвуковой прибор экспертного класса Philips ie 33 (Германия), полугоризонтальный велоэргометр, автоматизированный комплекс «Астрокард – КардиоЭфи» (АО «Медитек», Россия).

Исходно проводилась запись эхокардиографических изображений из стандартных позиций: парастернальный доступ – по короткой и длинной осям ЛЖ; апикальный доступ – четырехкамерная, двухкамерная и трехкамерная позиции. Далее выполнялась нагрузочная

проба по стандартному протоколу велоэргометрии с начальной нагрузкой 25 Вт и ступенчатым приростом нагрузки на 25 Вт каждые 2 мин до достижения критериев прекращения пробы. В течение всего исследования проводились непрерывная запись ЭКГ, измерение АД на каждой ступени, контроль клинического состояния пациента. На максимуме нагрузки повторно проводилась запись изображений из стандартных позиций, как показано выше.

Критериями прекращения пробы являются:

- достижение субмаксимальной ЧСС (75–80% от рассчитанной по возрасту и полу максимальной ЧСС);
- появление новых нарушений локальной сократимости или усугубление исходных;
- мышечная усталость;
- появление пресинкопальных состояний, тяжелого ангинального приступа;
- высокая артериальная гипертензия (более 220/120 мм рт. ст.) или симптомная гипотония;
- возникновение значимых нарушений ритма сердца: желудочковой тахикардии (ЖТ), частых одиночных или парных желудочковых экстрасистол (ЖЭС), симптомной фибрилляции предсердий (ФП).

Для определения выраженности и распространенности ишемии миокарда использовались 17-сегментарная модель ЛЖ и качественная четырехбалльная шкала оценки сократимости анализируемых сегментов, где 1 – нормальная сократимость, 2 – гипокинезия, 3 – акинезия, 4 – дискинезия.

Коронарная ангиография и фракционный резерв кровотока. КАГ выполняли на аппарате Philips Allura Xper FD10 (Германия) с применением катетера диметром 6F, который устанавливается в устье КА лучевым доступом. Для контрастирования КА использовали неионные йодсодержащие контрастные препараты. Количественный анализ ангиограмм проводили визуально и автоматически с помощью системы Xcelera.

Для измерения ФРК с целью достижения дилатации эпикардиальных артерий интракоронарно вводили 250 мкг нитроглицерина. Затем интракоронарный датчик для измерения давления подводили к кончику направляющего катетера для измерения давления в проксимальной части коронарного русла. После нормализации кривых давления интракоронарный датчик проводили дистальнее стеноза в КА. Максимальная гиперемия достигалась путем введения в артерию папаверина (для левой коронарной артерии 20 мг, для правой – 12 мг). После этого измеряли ФРК с последующей мануальной обратной тракцией датчика по направлению к устью артерии для определения гемодинамической значимости атеросклеротической бляшки на различных уровнях КА. При ФРК ⩾ 0,80 констатировали гемодинамически незначимое, при ФРК < 0,80 – гемодинамически значимое поражение артерии.

Статистический анализ. Математическую обработку полученных данных осуществляли с помощью программы MedCalc 19.2.0. Чувствительность, специфичность, прогностическую ценность положительного результата (ПЦПР) и прогностическую ценность отрицательного результата (ПЦОР) рассчитывали для прогнозирования способности ПКТ и стресс-ЭхоКГ подтвердить или исключить ишемию в зоне кровоснабжения исследуемой артерии при сравнении с результатами измерений ФРК.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование были включены 22 пациента с подозрением на ОКС и 8 пациентов с ОИМ с пограничными стенозами в КА по результатам КТА или КАГ. Из 30 больных у 16 (54%) пограничный стеноз был локализован в передней нисходящей артерии, у 6 (20%) – в правой КА, у 4 (13%) – в огибающей артерии, у 3 (10%) – в артерии тупого края и у одного пациента (3%) – в диагональной артерии. У 5 пациентов степень стеноза составляла 50–59%, у 9 пациентов – 60–69%, у 16 пациентов – 70–75%.

Все больные (n = 30) обследованы согласно заявленному протоколу. Осложнений при выполнении исследований не отмечено.

При проведении ПКТ миокарда с ЧПЭС продолжительность навязывания искусственного ритма составила 6 мин. Введение атропина сульфата во время проведения фазы стресса с ЧПЭС потребовалось 4 пациентам. У двух больных на последней ступени стимуляции отмечался дискомфорт в грудной клетке без ишемической динамики на ЭКГ. Болевой синдром купировался самостоятельно в течение 1 мин после прекращения стимуляции.

По данным ПКТ отмечено 9 (30%) положительных и 21 (70%) отрицательный результат. В 6 случаях с положительным результатом степень исследуемого стеноза составила 70–75%, в 3 случаях – 60–69%. Согласованность заключений специалистов составила 93%.

При проведении стресс-ЭхоКГ во всех случаях пробы доведены до диагностических критериев. Ишемическая динамика на ЭКГ отмечалась у двух пациентов (7%), боли в грудной клетке – у трех (10%). По результатам стресс-ЭхоКГ получено 10 (33%) положительных и 20 (67%) отрицательных результатов. В 7 случаях с положительным результатом степень исследуемого стеноза составляла 70–75%, в 3 случаях – 60–69%. Толерантность к физическим нагрузкам оказалась высокой у 20 (67%), средней – у 8 (27%), низкой – у 2 (6%) пациентов.

РИСУНОК 2. Перфузионная компьютерная томография миокарда, стресс-эхокардиография и коронарная ангиография с измерением фракционного резерва кровотока
FIGURE 2. Perfusion computed tomography of the myocardium, stress echocardiography, and coronary angiography with measurement of fractional flow reserve

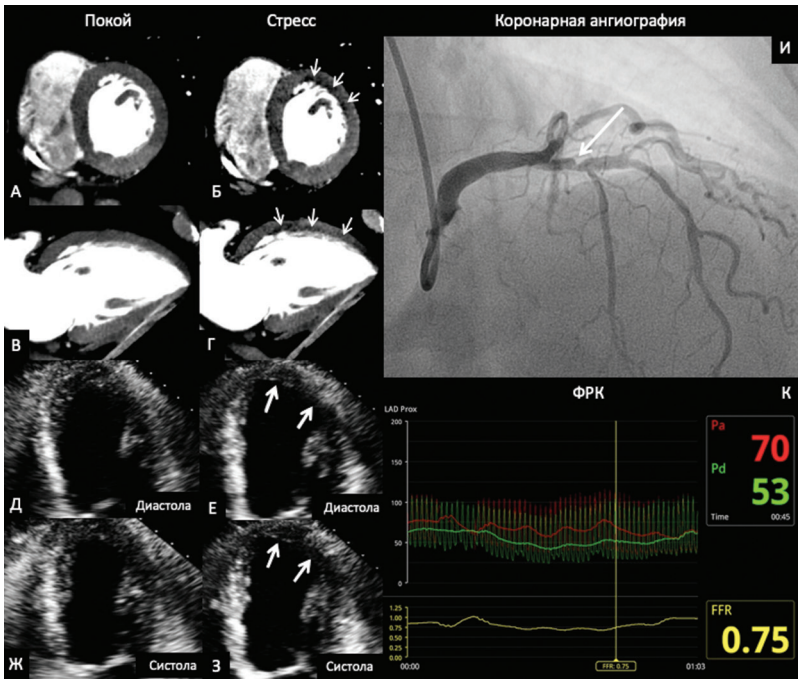


ТАБЛИЦА 2. Диагностическая точность перфузионной компьютерной томографии и стресс-эхокардиографии в сравнении с измерениями фракционного резерва кровотока, %
TABLE 2. Diagnostic accuracy of perfusion computed tomography and stress echocardiography versus fractional flow reserve measurements, %

Тип исследования	чувствительность	специфичность	ПЦПР	ПЦОР
ПКТ	56	93	90	65
Стресс-ЭхоКГ	62	93	91	68

Примечание. ПЦПР – прогностическая ценность положительного результата, ПЦОР – прогностическая ценность отрицательного результата, ПКТ – перфузионная компьютерная томография, стресс-ЭхоКГ – стресс-эхокардиография.

В качестве примера на *рис. 2* приведены данные ПКТ с ЧПЭС, стресс-ЭхоКГ с ВЭМ и КАГ с ФРК больного 69 лет с ОКС. По данным ПКТ был выявлен преходящий дефект перфузии, а при проведении стресс-ЭхоКГ – гипокинез средних сегментов, верхушечных передней и переднебоковой локализации. При КАГ выявлен стеноз 70% проксимального сегмента передней нисходящей артерии, значение ФРК составило 0,75.

На изображениях ПКТ в покое (*рис. 2А, 2В*) определяется равномерное контрастирование миокарда ЛЖ. На эхокардиограмме в апикальной четырехкамерной позиции (*рис. 2Д, 2Ж*) отсутствуют зоны нарушения локальной сократимости ЛЖ в покое. На фоне проведения стресс-теста на изображениях ПКТ (*рис. 2Б, 2Г*) определяется зона пониженного контрастирования (зона дефекта перфузии – стрелки) переднебоковой локализации ЛЖ. На эхокардиограммах в фазе стресса (*рис. 2Е, 23*) определяется зона гипокинеза переднебоковой локализации ЛЖ (*рис. 2, стрелки*). На коронарограмме (*рис. 2И*) визуализируется 70%-й стеноз проксимального сегмента передней нисходящей артерии (*рис. 2И, стрелка*). ФРК составил 0,75, что свидетельствует о гемодинамической значимости стеноза.

У всех пациентов с подозрением на ОКС (n = 22) выявленные по данным КТА пограничные стенозы впоследствии подтвердились при проведении КАГ.

ТАБЛИЦА 3. Сопоставимость наличие дефекта перфузии по данным перфузионной компьютерной томографии со значениями фракционного резерва кровотока
TABLE 3. Comparability of the presence of perfusion defect according to perfusion computed tomography with values of fractional flow reserve

ПКТ	ФРК < 0,8	ФРК ⩾ 0,8
Дефект перфузии есть	9 (ИП)	1 (ЛП)
Дефекта перфузии нет	7 (ЛО)	13 (ИО)

Примечание. ПКТ – перфузионная компьютерная томография, ФРК – фракционный резерв кровотока, ИП – истинно положительный, ЛП – ложноположительный, ЛО – ложноотрицательный, ИО – истинно отрицательный.

Всем 30 больным было проведено измерение ФРК исследуемых стенозов. У 16 (53%) пациентов показатели ФРК указывали на гемодинамическую значимость стеноза. Среднее значение ФРК составило 0,76 ± 0,12. В случае 50–59% стенозов показатель значения ФРК < 0,8 был у 2 пациентов (13%), 60–69% – у 4 (25%) и 70–75% – у 10 (62%) пациентов.

ПКТ с ЧПЭС выявила ФРК-значимые стенозы с чувствительностью, специфичностью, ПЦПР и ПЦПОР 56, 93, 90 и 65% соответственно (*табл. 2*).

Дефекты перфузии по данным ПКТ у 9 из 16 пациентов были истинно положительными, у 13 из 14 пациентов – истинно отрицательными (*табл. 3*).

ТАБЛИЦА 4. Сопоставимость наличия признаков ишемии миокарда левого желудочка по данным стресс-эхокардиографии со значениями фракционного резерва кровотока
TABLE 4. Comparability of the presence of left ventricular myocardial ischemia signs according to stress echocardiography with values of fractional flow reserve

Стресс-ЭхоКГ	ФРК < 0,8	ФРК ≥ 0,8
Нарушение локальной сократимость есть	10 (ИП)	1 (ЛП)
Нарушения локальной сократимости нет	6 (ЛО)	13 (ИО)

Примечание. Стресс-ЭхоКГ – стресс-эхокардиография, ФРК – фракционный резерв кровотока, ИП – истинно положительный, ЛП – ложноположительный, ЛО – ложноотрицательный, ИО – истинно отрицательный.

Схожие показатели продемонстрировала стресс-ЭхоКГ: чувствительность, специфичность, ПЦПР и ПЦОР составили 62, 93, 91, 68% соответственно (*табл. 2*), у 10 из 16 пациентов проба была истинно положительная, у 13 из 14 – истинно отрицательная (*табл. 4*).

ОБСУЖДЕНИЕ

Инвазивное измерение ФРК считается эталонным методом оценки гемодинамической значимости стенозов коронарных артерий и определения показаний к реваскуляризации миокарда [8]. В реальной клинической практике с этой целью чаще используются неинвазивные тесты, прежде всего – стресс-ЭхоКГ. Это обусловлено доступностью данной методики, достаточно низкой стоимостью, возможностью избежать проведения инвазивного исследования и в ряде случаев лучевой нагрузки [13]. При этом недостатками метода являются технические ограничения, связанные с артефактами и плохим окном визуализации грудной клетки, а также большая зависимость метода от опыта оператора [14]. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов по хроническому коронарному синдрому от 2019 г., стресс-ЭхоКГ в первую очередь следует использовать у больных с высокой клинической вероятностью наличия ИБС. Для пациентов с низкой или средней предтестовой вероятностью ОКС, ИБС наиболее предпочтительным методом диагностики является КТА [1]. В случае выявления пограничных стенозов при проведении КТА сочетание этого метода с ПКТ позволяет оценить наличие и локализацию преходящей ишемии. Комбинация КТА и ПКТ с применением фармакологических проб в качестве стресс-теста показала высокую диагностическую точность в выявлении ИБС в ряде клинических исследований [15, 16]. В нашей работе ПКТ с ЧПЭС в сравнении с золотым стандартом ФРК у больных с пограничными стенозами в КА продемонстрировала достаточно высокую специфичность и ПЦПР: 93 и 90% соответственно. Однако чувствительность и ПЦОР оказались относительно невысокими: 56 и 65% соответственно. Стресс-ЭхоКГ продемонстрировала схожие показатели: чувствительность, специфичность, ПЦПР и ПЦОР составили 62, 93, 91, 68% соответственно. Таким образом, диагностическая точность исследуемой нами методики оказалась сопоставима с эффективностью стресс-ЭхоКГ, наиболее часто используемой в реальной клинической практике.

В рекомендациях Американского общества эхокардиографии по стресс-ЭхоКГ говорится о высокой точности метода для выявления ИБС по сравнению с КАГ в качестве золотого стандарта [17]. По данным многочисленных исследований средняя чувствительность составляет 88%, средняя специфичность – 83%. При анализе отдельных работ, взятых для расчета этих показателей, становится очевидным, что значения чувствительности существенно варьируются (45–96%) в зависимости от степени стенозирования КА, используемого стрессового агента, количества включенных пациентов. Наиболее высокая чувствительность (96%) наблюдалась

в исследованиях с использованием миокардиальной контрастной стресс-ЭхоКГ [18]. В случае применения стандартной стресс-ЭхоКГ эти показатели значительно ниже [19, 20]. При проведении анализа подгрупп пациентов с различной степенью стенозирования в КА чувствительность стресс-ЭхоКГ для выявления стенозов более 70% оказалась существенно выше, чем для стенозов 50–69% [21]. В наше исследование включены больные с пограничными изменениями в коронарных артериях – 50–75%, что объясняет относительно невысокую чувствительность методов. В исследованиях, анализирующих диагностическую точность стресс-ЭхоКГ по отношению к измерениям ФРК, продемонстрированы сопоставимые результаты. Так, в исследовании COMPRESS проводилась оценка функциональной значимости пограничных коронарных стенозов. Чувствительность и специфичность стресс-ЭхоКГ при сравнении с показателями измерений ФРК составили 67 и 77% соответственно [22].

Использование контрастного усиления при проведении стресс-ЭхоКГ позволяет оценить перфузию миокарда и увеличивает чувствительность метода [23]. Литературные данные говорят о том, что чувствительность контрастной ЭхоКГ в выявлении стрессовых нарушений перфузии миокарда и ишемии миокарда может быть выше чувствительности ФРК. Это связывают с возможностью измерения скорости и объема капиллярной крови, стрессовые нарушения которых могут появляться раньше прогностически значимого снижения ФРК [24, 25]. В свою очередь, ПКТ, оценивающая перфузию миокарда, также могла бы продемонстрировать более высокую чувствительность, чем стандартная стресс-ЭхоКГ. Этого не было показано в нашем исследовании, что, возможно, связано с использованием подхода статической ПКТ. Применение динамической ПКТ дает возможность провести более точную количественную оценку перфузионных нарушений миокарда. Такая оценка основана на измерениях миокардиального кровотока, его отношении к объему с помощью математических моделей, применимых к кривым затухания во времени [26]. Сканирование начинается за 4–6 с до появления контрастного вещества в грудном отделе аорты и продолжается в течение 30 с. Анализируются изображения, полученные в систоле ЛЖ. К минусам метода можно отнести более высокую лучевую нагрузку в сравнении со статической ПКТ [27]. Также к ограничению можно отнести необходимость продолжительной задержки дыхания, что затруднительно для пациентов с патологией органов дыхания.

Многочисленные исследования показали, что отсутствие преходящей ишемии по данным стресс-ЭхоКГ ассоциируется с благоприятным прогнозом. Сведений о прогностическом значении наличия пограничных стенозов в КА немного [15]. Так, в исследовании T. Giesler et al. в течение 22 мес. проводилось наблюдение за 47 пациентами с пограничными стенозами в коронарных артериях [28]. Частота сердечно-сосудистых событий (смерть и ИМ) у больных в группе с отрицательным результатом стресс-ЭхоКГ, продолживших консервативное лечение, и в группе пациентов с положительным результатом теста, которым впоследствии было проведено стентирование, равнялась нулю. В 2018 г. были опубликованы результаты метаанализа по изучению прогностического влияния неинвазивных диагностических тестов, использованных для выявления коронарного атеросклероза [29]. В работу включены пациенты с подозрением на ОКС с низким риском сердечно-сосудистых событий (18 рандомизированных исследований) или стабильную ИБС (11 исследований). У больных ОКС низкого риска начальная диагностическая стратегия с использованием стресс-ЭхоКГ и магнитно-резонансной томографии приводила к меньшему количеству направлений на КАГ и процедуры реваскуляризации, чем КТА без видимого влияния на будущий риск ИМ. При подозрении на стабильную ИБС не было четкой разницы

между диагностическими стратегиями в отношении последующей необходимости КАГ, наблюдалась тенденция к снижению риска развития ИМ в группе больных с первичным использованием КТА. ПКТ не использовалась в анализируемых исследованиях, хотя ранее было продемонстрировано, что использование ПКТ в сочетании с КТА существенно улучшает специфичность последней [30]. Комбинированный анализ КТА и ПКТ представляется перспективным методом диагностики для вышеописанных групп больных. Недоступность большинства вазодилатирующих стрессовых агентов в нашей стране может способствовать применению ЧПЭС в качестве стресс-теста при проведении ПКТ.

Очевидным преимуществом визуализации методом КТА/ПКТ является возможность количественно оценить стенозы в коронарных артериях и определить их функциональную значимость, что могло бы потенциально сделать его универсальным методом диагностики у пациентов с подозрением на ОКС, ИБС. На сегодняшний день у данной методики имеются ограничения. Так, при многососудистом поражении коронарного русла из-за диффузного снижения сократимости возможна недооценка гипоперфузии, а при высокой ЧСС – наличие артефактов [5]. У ЧПЭС также имеются свои ограничения. Иногда тест невозможно провести из-за плохой переносимости пациентом, повышенного рвотного рефлекса. Противопоказаниями являются заболевания пищевода: опухоль, дивертикулез, стриктуры, ахалазия. По данным представленного исследования, несмотря на умеренные значения чувствительности ПКТ, точность метода сопоставима с уже хорошо зарекомендовавшей себя стресс-ЭхоКГ. Для дальнейшего изучения диагностических возможностей метода нужны более крупные исследования с включением различных групп пациентов, проведением комбинированного анализа КТА и ПКТ с оценкой прогностического значения выявленных изменений.

ВЫВОДЫ

Диагностическая точность визуализации перфузионных нарушений по данным ПКТ сопоставима с оценкой преходящей ишемии по данным стресс-ЭхоКГ. Комбинированная оценка перфузии миокарда и состояния КА при проведении ПКТ потенциально делает данную методику универсальной для обследования больных с пограничными стенозами КА. Для внедрения ПКТ в клиническую практику необходимо проведение дальнейших исследований, включающих большее количество пациентов с ИБС.

Поступила / Received 07.04.2021
Поступила после рецензирования / Revised 23.04.2021
Принята в печать / Accepted 27.04.2021

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Knuuti J., Wijns W., Saraste A., Capodanno D., Barbato E., Funck-Brentano C. et al. 2019 ESC Guidelines for the Diagnosis and Management of Chronic Coronary Syndromes. *Eur Heart J.* 2020;41(3):407–477. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425.
2. Collet J.P., Thiele H., Barbato E., Barthélémy O., Bauersachs J., Bhatt D.L. et al. 2020 ESC Guidelines for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation. *Eur Heart J.* 2021;42(14):1289–1367. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa575.
3. Douglas P.S., Hoffmann U., Patel M.R., Mark D.B., Al-Khalidi H.R., Cavanaugh B. Outcomes of Anatomical versus Functional Testing for Coronary Artery Disease. *N Engl J Med.* 2015;372(14):1291–300. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1415516.
4. Newby D.E., Adamson P.D., Berry C., Boon N.A., Dweck M.R., Flather M. et al. Coronary CT Angiography and 5-Year Risk of Myocardial Infarction. *N Engl J Med.* 2018;379(10):924–933. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1805971.
5. Seitun S., Castiglione Morelli M., Budaj I., Boccalini S., Galletto Pregliasco A., Valbusa A. et al. Stress Computed Tomography Myocardial Perfusion Imaging: A New Topic in Cardiology. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2016;69(2):188–200. https://doi.org/10.1016/j.rec.2015.10.018.
6. Веселова Т.Н., Омаров Ю.А., Шахнович Р.М., Миронов В.М., Арутюнян Г.К., Терновой С.К. и др. Диагностическая эффективность перфузионной

компьютерной томографии миокарда и неинвазивного измерения фракционного резерва кровотока по данным компьютерной томографической ангиографии. *Russian Electronic Journal of Radiology*. 2020;10(3):150–155. https://doi.org/10.21569/2222-7415-2020-10-3-150-155.
7. De Cecco C.N., Varga-Szemes A., Meinel F.G., Renker M., Schoepf U.J. Beyond Stenosis Detection: Computed Tomography Approaches for Determining the Functional Relevance of Coronary Artery Disease. *Radiol Clin North Am*. 2015;53(2):317–334. https://doi.org/10.1016/j.rcl.2014.11.009.
8. Омаров Ю.А., Веселова Т.Н., Шахнович Р.М., Сухинина Т.С., Жукова Н.С., Меркулова И.Н. и др. Перфузионная компьютерная томография миокарда с чреспищеводной электрокардиостимуляцией в качестве стресс-теста у больных с пограничными стенозами в коронарных артериях: сравнение с измерениями фракционного резерва кровотока. *Кардиология*. 2021;61(1):4–11. https://doi.org/10.18087/cardio.2021.1.n1343.
9. Neumann F.J., Sousa-Uva M., Ahlsson A., Alfonso F., Banning A.P., Benedetto U. et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on Myocardial Revascularization. *Eur Heart J*. 2019;40(2):87–165. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy394.
10. Johnson N.P., Tóth G.G., Lai D., Zhu H., Açar G., Agostoni P. et al. Prognostic Value of Fractional Flow Reserve: Linking Physiologic Severity to Clinical Outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(16):1641–1654. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.07.973.
11. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S., Chaitman B.R., Bax J.J., Morrow D.A., White H.D. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *Eur Heart J*. 2019;40(3):237–269. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy462.
12. Cerqueira M.D., Weissman N.J., Dilsizian V., Jacobs A.K., Kaul S., Laskey W.K. et al. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart. A statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *Circulation*. 2002;105(4):539–542. https://doi.org/10.1161/hc0402.102975.
13. Balfour P.C. Jr, Gonzalez J.A., Kramer C.M. Non-Invasive Assessment of Low- and Intermediate-Risk Patients with Chest Pain. *Trends Cardiovasc Med*. 2017;27(3):182–189. https://doi.org/10.1016/j.tcm.2016.08.006.
14. Seitun S., De Lorenzi C., Cademartiri F., Buscaglia A., Travaglio N., Balbi M., Bezante G.P. CT Myocardial Perfusion Imaging: A New Frontier in Cardiac Imaging. *Biomed Res Int*. 2018;7295460. https://doi.org/10.1155/2018/7295460.
15. Magalhães T.A., Kishi S., George R.T., Arbab-Zadeh A., Vavere A.L., Cox C. et al. Combined Coronary Angiography and Myocardial Perfusion by Computed Tomography in the Identification of Flow-Limiting Stenosis – The CORE320 Study: An Integrated Analysis of CT Coronary Angiography and Myocardial Perfusion. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2015;9(5):438–445. https://doi.org/10.1016/j.jcct.2015.03.004.
16. Cury R.C., Kitt T.M., Feaheny K., Blankstein R., Ghoshhajra B.B., Budoff M.J. et al. A Randomized, Multicenter, Multivendor Study of Myocardial Perfusion Imaging with Regadenoson CT Perfusion vs Single Photon Emission CT. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2015;9(2):103–112.e1-2. https://doi.org/10.1016/j.jcct.2015.01.002.
17. Pellikka P.A., Arruda-Olson A., Chaudhry F.A., Chen M.H., Marshall J.E., Porter T.R., Sawada S.G. Guidelines for Performance, Interpretation, and Application of Stress Echocardiography in Ischemic Heart Disease: From the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2020;33(1):1.e8-41.e8. https://doi.org/10.1016/j.echo.2019.07.001.
18. Gaibazzi N., Rigo F., Reverberi C. Detection of Coronary Artery Disease by Combined Assessment of Wall Motion, Myocardial Perfusion and Coronary Flow Reserve: A Multiparametric Contrast Stress-Echocardiography Study. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010;23(12):1242–1250. https://doi.org/10.1016/j.echo.2010.09.003.
19. Mordi I., Stanton T., Carrick D., McClure J., Oldroyd K., Berry C., Tzemos N. Comprehensive Dobutamine Stress CMR versus Echocardiography in LBBB and Suspected Coronary Artery Disease. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014;7(5):490–498. https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2014.01.012.
20. Shaikh K., Wang D.D., Saad H., Alam M., Khandelwal A., Brooks K. et al. Feasibility, Safety and Accuracy of Regadenoson-Atropine (REGAT) Stress Echocardiography for the Diagnosis of Coronary Artery Disease: An Angiographic Correlative Study. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2014;30(3):515–522. https://doi.org/10.1007/s10554-014-0363-6.
21. Celutkiene J., Zakarkaite D., Skorniakov V., Zvironaite V., Grabauskiene V., Burca J. et al. Quantitative Approach Using Multiple Single Parameters versus Visual Assessment in Dobutamine Stress Echocardiography. *Cardiovasc Ultrasound*. 2012;10:31. https://doi.org/10.1186/1476-7120-10-31.
22. Rieber J., Jung P., Erhard I., Koenig A., Hacker M., Schiele T.M. et al. Comparison of Pressure Measurement, Dobutamine Contrast Stress Echocardiography and SPECT for the Evaluation of Intermediate Coronary Stenoses. The COMPRESS Trial. *Int J Cardiovasc Intervent*. 2004;6(3-4):142–147. https://doi.org/10.1080/14628840410030504.
23. Атабаева Л.С., Саидова М.А., Шитов В.Н., Староверов И.И. Возможности контрастной стресс-эхокардиографии в выявлении ишемии миокарда у больных с различным поражением коронарного

русла. *Терапевтический архив*. 2020;92(4):45–50. https://doi.org/10.26442/00403660.2020.04.000506.
24. Wu J., Barton D., Xie F., O'Leary E., Steuter J., Pavlides G., Porter T.R. Comparison of Fractional Flow Reserve Assessment with Demand Stress Myocardial Contrast Echocardiography in Angiographically Intermediate Coronary Stenoses. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2016;9(8):e004129. https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.116.004129.
25. Wei K., Ragosta M., Thorpe J., Coggins M., Moos S., Kaul S. Noninvasive Quantification of Coronary Blood Flow Reserve in Humans Using Myocardial Contrast Echocardiography. *Circulation*. 2001;103(21):2560–2565. https://doi.org/10.1161/01.cir.103.21.2560.
26. Caruso D., Eid M., Schoepf U.J., Jin K.N., Varga-Szemes A., Tesche C. et al. Dynamic CT Myocardial Perfusion Imaging. *Eur J Radiol*. 2016;85(10):1893–1899. https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2016.07.017.
27. Danad I., Szymonifka J., Schulman-Marcus J., Min J.K. Static and Dynamic Assessment of Myocardial Perfusion by Computed Tomography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;17(8):836–844. https://doi.org/10.1093/ehjci/jew044.
28. Giesler T., Lamprecht S., Voigt J.U., Ropers D., Pohle K., Ludwig J. et al. Long Term Follow Up after Deferral of Revascularisation in Patients with Intermediate Coronary Stenoses and Negative Dobutamine Stress Echocardiography. *Heart*. 2002;88(6):645–646. https://doi.org/10.1136/heart.88.6.645.
29. Siontis G.C., Mavridis D., Greenwood J.P., Coles B., Nikolakopoulou A., Jüni P. et al. Outcomes of non-Invasive Diagnostic Modalities for the Detection of Coronary Artery Disease: Network Meta-Analysis of Diagnostic Randomised Controlled Trials. *BMJ*. 2018;360:k504. https://doi.org/10.1136/bmj.k504.
30. Tanabe Y., Kurata A., Matsuda T., Yoshida K., Baruah D., Kido T. et al. Computed Tomographic Evaluation of Myocardial Ischemia. *Jpn J Radiol*. 2020;38(5):411–433. https://doi.org/10.1007/s11604-020-00922-8.

REFERENCES

1. Knuuti J., Wijns W., Saraste A., Capodanno D., Barbato E., Funck-Brentano C. et al. 2019 ESC Guidelines for the Diagnosis and Management of Chronic Coronary Syndromes. *Eur Heart J*. 2020;41(3):407–477. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425.
2. Collet J.P., Thiele H., Barbato E., Barthélémy O., Bauersachs J., Bhatt D.L. et al. 2020 ESC Guidelines for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation. *Eur Heart J*. 2021;42(14):1289–1367. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa575.
3. Douglas P.S., Hoffmann U., Patel M.R., Mark D.B., Al-Khalidi H.R., Cavanaugh B. Outcomes of Anatomical versus Functional Testing for Coronary Artery Disease. *N Engl J Med*. 2015;372(14):1291–300. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1415516.
4. Newby D.E., Adamson P.D., Berry C., Boon N.A., Dweck M.R., Flather M. et al. Coronary CT Angiography and 5-Year Risk of Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2018;379(10):924–933. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1805971.
5. Seitun S., Castiglione Morelli M., Budaj I., Boccalini S., Galletto Pregliasco A., Valbusa A. et al. Stress Computed Tomography Myocardial Perfusion Imaging: A New Topic in Cardiology. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2016;69(2):188–200. https://doi.org/10.1016/j.rec.2015.10.018.
6. Veselova T.N., Omarov Y.A., Shakhnovich R.M., Mironov V.M., Arutunyan G.K., Ternovoy S.K. et al. Diagnostic Performance of Computed Tomography Myocardial Perfusion and Non-Invasive Fractional Flow Reserve According to Computed Tomography Angiography. *Russian Electronic Journal of Radiology*. 2020;10(3):150–155. (In Russ.) https://doi.org/10.21569/2222-7415-2020-10-3-150-155.
7. De Cecco C.N., Varga-Szemes A., Meinel F.G., Renker M., Schoepf U.J. Beyond Stenosis Detection: Computed Tomography Approaches for Determining the Functional Relevance of Coronary Artery Disease. *Radiol Clin North Am*. 2015;53(2):317–334. https://doi.org/10.1016/j.rcl.2014.11.009.
8. Omarov Yu.A., Veselova T.N., Shakhnovich R.M., Sukhinina T.S., Zhukova N.S., Merkulova I.N. et al. Computed Tomography Myocardial Perfusion Imaging with Transesophageal Atrial Pacing Stress Test in Patients with Borderline Stenoses in the Coronary Arteries: A Comparison with Fractional Flow Reserve. *Kardiologiya = Cardiology*. 2021;61(1):4–11. (In Russ.) https://doi.org/10.18087/cardio.2021.1.n1343.
9. Neumann F.J., Sousa-Uva M., Ahlsson A., Alfonso F., Banning A.P., Benedetto U. et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on Myocardial Revascularization. *Eur Heart J*. 2019;40(2):87–165. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy394.
10. Johnson N.P., Tóth G.G., Lai D., Zhu H., Açar G., Agostoni P. et al. Prognostic Value of Fractional Flow Reserve: Linking Physiologic Severity to Clinical Outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(16):1641–1654. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.07.973.
11. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S., Chaitman B.R., Bax J.J., Morrow D.A., White H.D. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *Eur Heart J*. 2019;40(3):237–269. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy462.
12. Cerqueira M.D., Weissman N.J., Dilsizian V., Jacobs A.K., Kaul S., Laskey W.K. et al. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart. A statement for healthcare

professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *Circulation*. 2002;105(4):539–542. https://doi.org/10.1161/hc0402.102975.
13. Balfour P.C. Jr, Gonzalez J.A., Kramer C.M. Non-Invasive Assessment of Low- and Intermediate-Risk Patients with Chest Pain. *Trends Cardiovasc Med*. 2017;27(3):182–189. https://doi.org/10.1016/j.tcm.2016.08.006.
14. Seitun S., De Lorenzi C., Cademartiri F., Buscaglia A., Travaglio N., Balbi M., Bezante G.P. CT Myocardial Perfusion Imaging: A New Frontier in Cardiac Imaging. *Biomed Res Int*. 2018;7295460. https://doi.org/10.1155/2018/7295460.
15. Magalhães T.A., Kishi S., George R.T., Arbab-Zadeh A., Vavere A.L., Cox C. et al. Combined Coronary Angiography and Myocardial Perfusion by Computed Tomography in the Identification of Flow-Limiting Stenosis – The CORE320 Study: An Integrated Analysis of CT Coronary Angiography and Myocardial Perfusion. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2015;9(5):438–445. https://doi.org/10.1016/j.jcct.2015.03.004.
16. Cury R.C., Kitt T.M., Feaheny K., Blankstein R., Ghoshhajra B.B., Budoff M.J. et al. A Randomized, Multicenter, Multivendor Study of Myocardial Perfusion Imaging with Regadenoson CT Perfusion vs Single Photon Emission CT. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2015;9(2):103–112.e1-2. https://doi.org/10.1016/j.jcct.2015.01.002.
17. Pellikka P.A., Arruda-Olson A., Chaudhry F.A., Chen M.H., Marshall J.E., Porter T.R., Sawada S.G. Guidelines for Performance, Interpretation, and Application of Stress Echocardiography in Ischemic Heart Disease: From the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2020;33(1):1.e8-41.e8. https://doi.org/10.1016/j.echo.2019.07.001.
18. Gaibazzi N., Rigo F., Reverberi C. Detection of Coronary Artery Disease by Combined Assessment of Wall Motion, Myocardial Perfusion and Coronary Flow Reserve: A Multiparametric Contrast Stress-Echocardiography Study. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010;23(12):1242–1250. https://doi.org/10.1016/j.echo.2010.09.003.
19. Mordi I., Stanton T., Carrick D., McClure J., Oldroyd K., Berry C., Tzemos N. Comprehensive Dobutamine Stress CMR versus Echocardiography in LBBB and Suspected Coronary Artery Disease. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014;7(5):490–498. https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2014.01.012.
20. Shaikh K., Wang D.D., Saad H., Alam M., Khandelwal A., Brooks K. et al. Feasibility, Safety and Accuracy of Regadenoson-Atropine (REGAT) Stress Echocardiography for the Diagnosis of Coronary Artery Disease: An Angiographic Correlative Study. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2014;30(3):515–522. https://doi.org/10.1007/s10554-014-0363-6.
21. Celutkiene J., Zakarkaite D., Skorniakov V., Zvironaite V., Grabauskiene V., Burca J. et al. Quantitative Approach Using Multiple Single Parameters versus Visual Assessment in Dobutamine Stress Echocardiography. *Cardiovasc Ultrasound*. 2012;10:31. https://doi.org/10.1186/1476-7120-10-31.
22. Rieber J., Jung P., Erhard I., Koenig A., Hacker M., Schiele T.M. et al. Comparison of Pressure Measurement, Dobutamine Contrast Stress Echocardiography and SPECT for the Evaluation of Intermediate Coronary Stenoses. The COMPRESS Trial. *Int J Cardiovasc Intervent*. 2004;6(3-4):142–147. https://doi.org/10.1080/14628840410030504.
23. Atabaeva L.S., Saidova M.A., Shitov V.N., Staroverov I.I. Comparison of Myocardial Contrast Stress-Echocardiography and Standard Stress-Echocardiography in Detecting Myocardial Ischemia in Patients with Different Severity of Coronary Artery Stenoses. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*. 2020;92(4):45–50. (In Russ.) https://doi.org/10.26442/00403660.2020.04.000506.
24. Wu J., Barton D., Xie F., O'Leary E., Steuter J., Pavlides G., Porter T.R. Comparison of Fractional Flow Reserve Assessment with Demand Stress Myocardial Contrast Echocardiography in Angiographically Intermediate Coronary Stenoses. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2016;9(8):e004129. https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.116.004129.
25. Wei K., Ragosta M., Thorpe J., Coggins M., Moos S., Kaul S. Noninvasive Quantification of Coronary Blood Flow Reserve in Humans Using Myocardial Contrast Echocardiography. *Circulation*. 2001;103(21):2560–2565. https://doi.org/10.1161/01.cir.103.21.2560.
26. Caruso D., Eid M., Schoepf U.J., Jin K.N., Varga-Szemes A., Tesche C. et al. Dynamic CT Myocardial Perfusion Imaging. *Eur J Radiol*. 2016;85(10):1893–1899. https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2016.07.017.
27. Danad I., Szymonifka J., Schulman-Marcus J., Min J.K. Static and Dynamic Assessment of Myocardial Perfusion by Computed Tomography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;17(8):836–844. https://doi.org/10.1093/ehjci/jew044.
28. Giesler T., Lamprecht S., Voigt J.U., Ropers D., Pohle K., Ludwig J. et al. Long Term Follow Up after Deferral of Revascularisation in Patients with Intermediate Coronary Stenoses and Negative Dobutamine Stress Echocardiography. *Heart*. 2002;88(6):645–646. https://doi.org/10.1136/heart.88.6.645.
29. Siontis G.C., Mavridis D., Greenwood J.P., Coles B., Nikolakopoulou A., Jüni P. et al. Outcomes of non-Invasive Diagnostic Modalities for the Detection of Coronary Artery Disease: Network Meta-Analysis of Diagnostic Randomised Controlled Trials. *BMJ*. 2018;360:k504. https://doi.org/10.1136/bmj.k504.
30. Tanabe Y., Kurata A., Matsuda T., Yoshida K., Baruah D., Kido T. et al. Computed Tomographic Evaluation of Myocardial Ischemia. *Jpn J Radiol*. 2020;38(5):411–433. https://doi.org/10.1007/s11604-020-00922-8.

Информация об авторах:
Омаров Юсуп Абакарович, аспирант отдела неотложной кардиологии Научно-исследовательского института клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии; 121552, Россия, Москва, 3-я Черепковская ул., д. 15а; ORCID: 0000-0002-3246-7356; mugen13@narod.ru
Веселова Татьяна Николаевна, д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела томографии Научно-исследовательского института клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии; 121552, Россия, Москва, 3-я Черепковская ул., д. 15а; ORCID: 0000-0001-8319-3714; tnikveselova@gmail.com
Шахнович Роман Михайлович, д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела неотложной кардиологии Научно-исследовательского института клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии; 121552, Россия, Москва, 3-я Черепковская ул., д. 15а; ORCID: 0000-0003-3248-0224; shakhnovich@mail.ru
Сухинина Татьяна Сергеевна, к.м.н., научный сотрудник отдела неотложной кардиологии Научно-исследовательского института клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии; 121552, Россия, Москва, 3-я Черепковская ул., д. 15а; ORCID: 0000-0002-5509-6623; sukhinina.t@mail.ru
Жукова Наталья Семеновна, к.м.н., старший научный сотрудник отдела неотложной кардиологии Научно-исследовательского института клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии; 121552, Россия, Москва, 3-я Черепковская ул., д. 15а; ORCID: 0000-0002-3547-4527; cardionat@gmail.com
Меркулова Ирина Николаевна, д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела неотложной кардиологии Научно-исследовательского института клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии; 121552, Россия, Москва, 3-я Черепковская ул., д. 15а; ORCID: 0000-0003-3577-712X; irina_merkulova@list.ru
Барышева Наталья Александровна, к.м.н., младший научный сотрудник отдела неотложной кардиологии Научно-исследовательского института клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии; 121552, Россия, Москва, 3-я Черепковская ул., д. 15а; ORCID: 0000-0003-0374-4497; nataly-siu@mail.ru
Певзнер Дмитрий Вольфович, к.м.н., заведующий блока интенсивной терапии отдела неотложной кардиологии Научно-исследовательского института клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии; 121552, Россия, Москва, 3-я Черепковская ул., д. 15а; ORCID: 0000-0002-5290-0065; pevsner@mail.ru
Шитов Виктор Николаевич, младший научный сотрудник отдела ультразвуковых методов исследования Научно-исследовательского института клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии; 121552, Россия, Москва, 3-я Черепковская ул., д. 15а; ORCID: 0000-0002-8878-7340; vik.schitow@yandex.ru
Атабаева Лина Салимовна, врач функциональной диагностики отделения ультразвуковой диагностики, аспирант отдела ультразвуковых методов исследования Научно-исследовательского института клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии; 121552, Россия, Москва, 3-я Черепковская ул., д. 15а; ORCID: 0000-0003-1911-1256; atabaeva_lina@mail.ru
Хангоев Руслан Османович, врач ультразвуковой диагностики отделения ультразвуковой диагностики Научно-исследовательского института клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии; 121552, Россия, Москва, 3-я Черепковская ул., д. 15а; ORCID: 0000-0001-6852-5696; ruslan.khangoev@yandex.ru
Арутюнян Гоар Кимовна, к.м.н., младший научный сотрудник отдела рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения Научно-исследовательского института клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии; 121552, Россия, Москва, 3-я Черепковская ул., д. 15а; ORCID: 0000-0001-8600-3189; argoar@yandex.ru
Миронов Всеволод Михайлович, к.м.н., научный сотрудник научно-организационного отдела, врач 1-го отделения рентгенхирургических методов диагностики и лечения Научно-исследовательского института клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии; 121552, Россия, Москва, 3-я Черепковская ул., д. 15а; ORCID: 0000-0002-2323-4059; mironovangio@yandex.ru
Меркулов Евгений Владимирович, д.м.н., старший научный сотрудник, заведующий 1-м отделением рентгенхирургических методов диагностики и лечения Научно-исследовательского института клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии; 121552, Россия, Москва, 3-я Черепковская ул., д. 15а; ORCID: 0000-0001-8193-8575; ev.merkulov@list.ru
Староверов Игорь Иванович, д.м.н., профессор, руководитель отдела неотложной кардиологии Научно-исследовательского института клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии; 121552, Россия, Москва, 3-я Черепковская ул., д. 15а; ORCID: 0000-0002-0049-6101; i-staroverov@yandex.ru
Терновой Сергей Константинович, академик РАН, д.м.н., профессор, руководитель отдела томографии Научно-исследовательского института клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии; 121552, Россия, Москва, 3-я Черепковская ул., д. 15а; заведующий кафедрой лучевой диагностики и терапии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Б. Пироговская, д. 6, стр. 1; ORCID: 0000-0003-4374-1063; prof_ternovoy@list.ru

Information about the authors:
Yusup A. Omarov, Postgraduate Student, Department of Emergency Cardiology, A.L. Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center of Cardiology; 15a, 3rd Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia; ORCID: 0000-0002-3246-7356; mugen13@narod.ru

Tatiana N. Veselova, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher, Department of Tomography, A.L. Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center of Cardiology; 15a, 3rd Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia; ORCID: 0000-0001-8319-3714; tnikveselova@gmail.com
Roman M. Shakhnovich, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher, Department of Emergency Cardiology, A.L. Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center of Cardiology; 15a, 3rd Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia; ORCID: 0000-0003-3248-0224; shakhnovich@mail.ru
Tatyana S. Sukhinina, Cand. Sci. (Med.), Researcher, Department of Emergency Cardiology, A.L. Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center of Cardiology; 15a, 3rd Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia; ORCID: 0000-0002-5509-6623; sukhinina.t@mail.ru
Natalia S. Zhukova, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Emergency Cardiology, A.L. Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center of Cardiology; 15a, 3rd Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia; ORCID: 0000-0002-3547-4527; cardionat@gmail.com
Irina N. Merkulova, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher, Department of Emergency Cardiology, A.L. Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center of Cardiology; 15a, 3rd Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia; ORCID: 0000-0003-3577-712X; irina_merkulova@list.ru
Natalya A. Barysheva, Cand. Sci. (Med.), Junior Researcher, Department of Emergency Cardiology, A.L. Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center of Cardiology; 15a, 3rd Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia; ORCID: 0000-0003-0374-4497; nataly-siu@mail.ru
Dmitry V. Pevzner, Cand. Sci. (Med.), Head of the Intensive Care Unit, Department of Emergency Cardiology, A.L. Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center of Cardiology; 15a, 3rd Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia; 15a; ORCID: 0000-0002-5290-0065; pevsner@mail.ru
Victor N. Shitov, Junior Researcher, Department of Ultrasound Research Methods, A.L. Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center of Cardiology; 15a, 3rd Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia; ORCID: 0000-0002-8878-7340; vik.schitow@yandex.ru
Lina S. Atabaeva, Doctor of Functional Diagnostics, Department of Ultrasound Diagnostics, Postgraduate Student, Department of Ultrasound Research Methods, A.L. Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center of Cardiology; 15a, 3rd Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia; ORCID: 0000-0003-1911-1256; atabaeva_lina@mail.ru
Ruslan O. Khangoev, Doctor of Ultrasound Diagnostics, Department of Ultrasound Diagnostics, A.L. Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center of Cardiology; 15a, 3rd Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia; ORCID: 0000-0001-6852-5696; ruslan.khangoev@yandex.ru
Goar K. Arutyunyan, Cand. Sci. (Med.), Junior Researcher, Department of Endovascular Diagnostic and Treatment Methods, A.L. Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center of Cardiology; 15a, 3rd Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia; ORCID: 0000-0001-8600-3189; argoar@yandex.ru
Vsevolod M. Mironov, Cand. Sci. (Med.), Researcher, Scientific and Organizational Department, Doctor of the 1st Department of X-ray Surgical Diagnostic and Treatment Methods, A.L. Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center of Cardiology; 15a, 3rd Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia; ORCID: 0000-0002-2323-4059; mironovangio@yandex.ru
Evgeny V. Merkulov, Dr. Sci. (Med.), Senior Researcher, Head of the 1st Department of X-ray Surgical Diagnostic and Treatment Methods, A.L. Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center of Cardiology; 15a, 3rd Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia; ORCID: 0000-0001-8193-8575; ev.merkulov@list.ru
Igor I. Staroverov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Emergency Cardiology, A.L. Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center of Cardiology; 15a, 3rd Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia; ORCID: 0000-0002-0049-6101; i-staroverov@yandex.ru
Sergey K. Ternovoy, Academician RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Tomography Department, A.L. Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center of Cardiology; 15a, 3rd Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia; Head of the Department of Radiation Diagnostics and Therapy, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 6, Bldg. 1, B. Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; ORCID: 0000-0003-4374-1063; prof_ternovoy@list.ru

https://doi.org/10.21518/2307-1109-2021-11-1-144-156

BY-NC-ND

Обзорная статья / Review Article

Ретикулярные тромбоциты – новый фактор риска атеротромбоза?

С.Г. Хаспекова, ORCID: 0000-0003-2906-9485, svkh@list.ru
О.Н. Шустова, ORCID: 0000-0002-0822-3941, vesta21@yandex.ru
В.В. Бодрова, ORCID: 0000-0001-6984-1682, malysheva-valeri@mail.ru
А.В. Мазуров✉**,** ORCID: 0000-0003-4470-0124, avmazurov@list.ru
Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии; 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а

Резюме

В обзоре рассмотрены свойства ретикулярных тромбоцитов (РТ) и показано, как как вариации их содержания могут влиять на активность тромбоцитов, действие антитромбоцитарных препаратов и частоту тромбозов у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). РТ представляют собой минорную фракцию тромбоцитов, содержащих остаточную РНК из мегакариоцитов. Тромбоциты не имеют ядра и не синтезируют РНК *de novo*, а РНК мегакариоцитарного происхождения разрушается в процессе их циркуляции в кровотоке. В связи с этим РНК содержит только недавно образовавшиеся, «молодые» тромбоциты. РТ определяют по окраске РНК специфическими флуоресцентными красителями с помощью проточной цитофлуориметрии или используя стандартные протоколы в современных проточных гематологических анализаторах. Содержание в крови РТ отражает уровень тромбоцитопоэза в костном мозге. У здоровых лиц, в зависимости от способа определения, РТ составляют в среднем от 3 до 10% всех циркулирующих тромбоцитов. Абсолютное количество и/или процентное содержание РТ изменяется при гематологических патологиях, ассоциированных с изменениями продуктивных свойств мегакариоцитов. Измерения РТ у больных с ССЗ показали, что их содержание повышено у больных с острым коронарным синдромом. РТ крупнее и функционально более активны, чем неретикулярные формы. Они чаще включаются в состав агрегатов и содержат больше внутриклеточных гранул. Увеличение количества РТ в кровотоке коррелирует с увеличением среднего размера и функциональной активности в общей популяции тромбоцитов. Повышенное содержание РТ у больных с ССЗ снижает антиагрегационное действие аспирина и антагонистов P2Y12 рецепторов АДФ и увеличивает риск атеротромботических событий.

Ключевые слова: тромбоциты, ретикулярные тромбоциты, антитромбоцитарные препараты, атеротромбоз, сердечно-сосудистые заболевания

Благодарности: Работа поддержана грантом РФФИ №20-015-00246.

Для цитирования: Хаспекова С.Г., Шустова О.Н., Бодрова В.В., Мазуров А.В. Ретикулярные тромбоциты – новый фактор риска атеротромбоза? *Атеротромбоз.* 2021;11(1):144–156. https://doi.org/10.21518/2307-1109-2021-11-1-144-156.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Reticulated platelets – a new risk factor of atherothrombosis?

Svetlana G. Khaspekova, ORCID: 0000-0003-2906-9485, svkh@list.ru
Olga N. Shustova, ORCID: 0000-0002-0822-3941, vesta21@yandex.ru
Valeriia V. Bodrova, ORCID: 0000-0001-6984-1682, malysheva-valeri@mail.ru
Alexey V. Mazurov✉, ORCID: 0000-0003-4470-0124, avmazurov@list.ru
National Medical Research Center of Cardiology; 15a, 3rd Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia

Abstract

In this review we described the properties of reticulated platelets (RP) and showed how variations of their content might influence platelet activity, efficacy of antiplatelet drugs and the rate of thrombotic events in patients with cardiovascular diseases. RP represent a minor platelet fraction containing residual RNA from megakaryocytes. Platelets have no nucleus and do not synthesize RNA *de novo*, and RNA of megakaryocytic origin is destroyed during their circulation. That is why only recently produced "young" platelets contain RNA. In healthy donors RP are identified by staining with the RNA specific fluorescent dyes by flow cytofluorimetry or using standard protocols in modern flow haematological analyzers. RP content in blood reflects thelevel of thrombocytopoesis in the bone marrow. RP on average amounted from 3 to 10% of all platelets in the circulation depending on the method applied for their determination. RP absolute amount and/or their percentage is changed in haematological diseases associated with the alterations of megakaryocyte productive properties. RT measurements in patients with cardiovascular diseases have shown that their content is increased in acute coronary syndrome

© Хаспекова С.Г., Шустова О.Н., Бодрова В.В., Мазуров А.В., 2021

patients. RP arelarger and functionally more active in comparison with not reticulated forms. They more frequently incorporate into the platelet aggregates and contain more intracellular granules. Increase of RT content in the circulation correlates with the increase of the average size and functional activity in the whole platelet population. High RP content in patients with cardiovascular diseases reduces antiaggregative effects of aspirin and P2Y12 APD receptor antagonists and increases the risk of atherothrombotic events.

Keywords: platelets, reticulated platelets, antiplatelet drugs, atherothrombosis, cardiovascular diseases

Acknowledgements: This work was supported by RFBR grant №20-015-00246.

For citation: Khaspekova S.G., Shustova O.N., Bodrova V.V., Mazurov A.V. Reticulated platelets – a new risk factor of atherothrombosis? *Aterotromboz = Atherothrombosis*. 2021;11(1):144–156. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2307-1109-2021-11-1-144-156.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

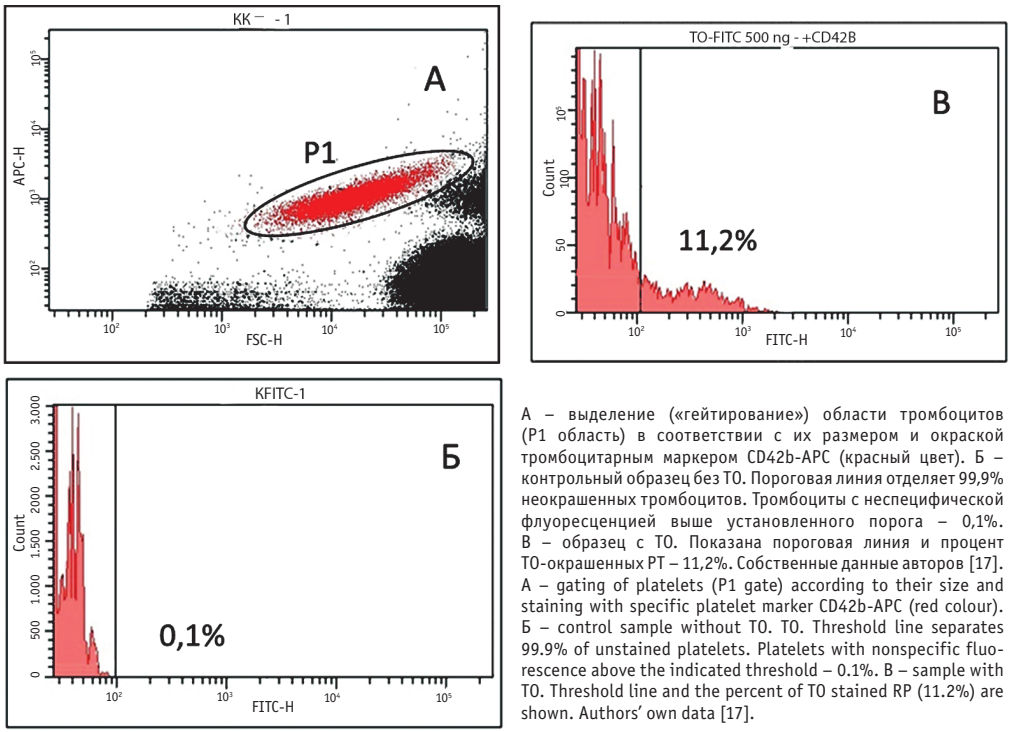
Тромбоциты – это безъядерные форменные элементы крови, которые инициируют остановку кровотечения (гемостаз) при нарушении целостности сосудов и внутрисосудистое тромбообразование при патологическом повреждении сосудистой стенки, чаще всего вследствие разрушения атеросклеротической бляшки (атеротромбоз). Тромбоциты продуцируются мегакариоцитами костного мозга, циркулируют в кровотоке 7–10 дней и затем разрушаются макрофагами селезенки и/или печени. Ретикулярными, или незрелыми (immature), называют молодые формы тромбоцитов, которые определяют по наличию в них остаточной РНК из мегакариоцитов. Тромбоциты не имеют ядра и не синтезируют РНК *de novo*, а РНК мегакариоцитарного происхождения разрушается в процессе их циркуляции в кровотоке. Поэтому зрелые и старые формы тромбоцитов РНК не содержат. Количество РНК-содержащих форм тромбоцитов в кровотоке отражает уровень продукции тромбоцитов (тромбоцитопоэз) мегакариоцитами костного мозга. Название ретикулярные тромбоциты (РТ) возникло по аналогии с ретикулоцитами – содержащими РНК молодыми формами эритроцитов. В безъядерные эритроциты РНК также попадает из их предшественников в костном мозге (см. обзоры [1–3]).

В настоящем обзоре рассмотрены морфологические и функциональные свойства РТ и то, как вариации их содержания влияют на активность тромбоцитов в общей популяции, эффективность действия антитромбоцитарных препаратов и риск тромботических событий у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

МЕТОДЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ РЕТИКУЛЯРНЫХ ТРОМБОЦИТОВ И ИХ КОЛИЧЕСТВО В КРОВОТОКЕ

РТ были впервые описаны в 1969 г. M. Ingram и A. Coopersmith [4]. В экспериментах на собаках эти авторы обнаружили, что после острой кровопотери в периферической крови животных выявляется новый тип тромбоцитов. Эти тромбоциты окрашивались гистологическим красителем метиленовым синим, ранее используемым для выявления незрелых эритроцитов – ретикулоцитов. Основной причиной такой окраски было наличие в этих формах тромбоцитов, так же как и в ретикулоцитах, структур, содержащих РНК, которые образовывали грубую нерегулярную сетку, или ретикулум. Впоследствии для окраски РТ (как и ретикулоцитов) стали применять более специфичный для нуклеиновых кислот флуоресцентный краситель тиазоловый оранжевый (ТО). Для тромбоцитов такой подход был впервые применен в 1990 г. J. Kienast и G. Schmitz [5]. Тромбоциты в цельной крови обрабатывали ТО и с помощью проточной цитофлуориметрии определяли содержание ТО положительных, т.е. содержащих РНК, ретикулярных форм в общей популяции тромбоцитов. С помощью этого подхода было показано, что абсолютное

РИСУНОК 1. Определение РТ в цельной крови здорового добровольца по их окраске тиазоловым оранжевым (ТО). Проточная цитофлуориметрия
FIGURE 1. RP detection by their staning with thiazole orange (TO) in the whole blood of healthy volunteers. Flow cytofluorimetry



А – выделение («гейтирование») области тромбоцитов (Р1 область) в соответствии с их размером и окраской тромбоцитарным маркером CD42b-APC (красный цвет). Б – контрольный образец без ТО. Пороговая линия отделяет 99,9% неокрашенных тромбоцитов. Тромбоциты с неспецифической флуоресценцией выше установленного порога – 0,1%. В – образец с ТО. Показана пороговая линия и процент ТО-окрашенных РТ – 11,2%. Собственные данные авторов [17].
A – gating of platelets (P1 gate) according to their size and staining with specific platelet marker CD42b-APC (red colour). Б – control sample without TO. TO. Threshold line separates 99.9% of unstained platelets. Platelets with nonspecific fluorescence above the indicated threshold – 0.1%. B – sample with TO. Threshold line and the percent of TO stained RP (11.2%) are shown. Authors' own data [17].

количество РТ резко снижается у больных с угнетенным мегакариоцитарным ростком костного мозга, (например, при апластической анемии), хотя их процентное содержание существенно не менялось. В то же время у больных с иммунной тромбоцитопенией и компенсаторно увеличенным количеством мегакариоцитов процентное содержание РТ повышалось, хотя их абсолютное количество несколько снижалось вследствие выраженной тромбоцитопении, обусловленной повышенным разрушением сенсибилизированных аутоантителами тромбоцитов. Эти результаты, неоднократно подтвержденные впоследствии другими авторами [6–8], продемонстрировали, что содержание РТ (абсолютное и/или процентное) является отражением интенсивности тромбоцитопоэза в костном мозге.

Определение РТ с помощью проточной цитофлуориметрии по их окраске ТО по-прежнему часто используется как в исследовательских, так и в клинических работах. Пример такого определения представлен на *рис. 1*. При анализе в проточном цитофлуориметре тромбоциты в цельной крови сначала выявляют («гейтируют») антителами против специфических маркеров – чаще всего против гликопротеина (ГП) Ib (CD42b), как в представленном примере, или против ГП IIb (CD41), а затем определяют процент РТ, сравнивая гистограммы флуоресценции тромбоцитов, обработанных

и необработанных ТО. При необходимости абсолютное количество РТ можно легко рассчитать, зная общее количество тромбоцитов. У здоровых доноров процентное содержание РТ, измеряемых с помощью такого подхода, в среднем составляет 8–10% с достаточно большими разбросами от 2–3% до 15–20% [1, 5, 6, 9, 10].

В современных проточных гематологических анализаторах (Sysmex, Abbott и некоторые других производителей) существует функция автоматического определения РНК-содержащих тромбоцитов с использованием несколько других, отличные от ТО красителей (например, полиметин (polymethine) и оксазин (oxazine) в анализаторах Sysmex) и их параллельным выделением по увеличенному размеру (размер РТ – подробно см. ниже), определяемому по интенсивности светорассеивания [1–3]. Определяемая таким способом фракция тромбоцитов получила название незрелых (immature). Процент незрелых тромбоцитов, определяемых в этих анализаторах, у здоровых лиц составляет 2–4%, т.е. ниже, чем процент РТ, определяемых по окраске ТО в классических проточных цитофлуориметрах – 8–10% (см. выше). Эти различия обусловлены как применением разных красителей, так и стратегиями «гейтирования» окрашенных тромбоцитов. В частности, в автоматических проточных анализаторах при подсчете учитываются не все окрашенные РНК-специфическими красителями тромбоциты, а только те, которые имеют крупный размер в соответствии с показателем светорассеивания.

В дальнейшем для упрощения терминологии термин РТ будет использован для обозначения как РНК-содержащих тромбоцитов, определяемых с помощью окраски ТО в проточных цитофлуориметрах, так и незрелых тромбоцитов, подсчитываемых автоматически в проточных гематологических анализаторах, с использованием других красителей и специально настроенного «гейтирования».

СВОЙСТВА РЕТИКУЛЯРНЫХ ТРОМБОЦИТОВ

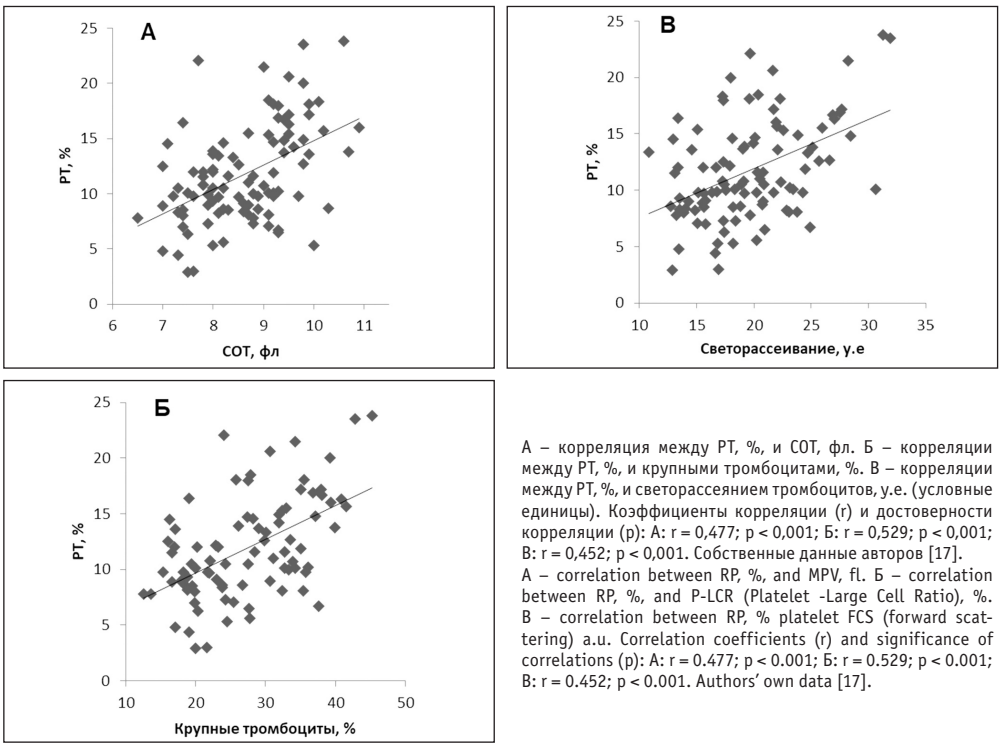
Время жизни РТ, а точнее время потери ими РНК и способности окрашиваться ТО, измеряли в экспериментах на животных, используя подход с двойным мечением тромбоцитов – однократно *in vivo* с помощью биотина и затем *in vitro* с помощью ТО в последовательно отбираемых образцах крови [11, 12]. Время жизни РТ оценивали по исчезновению тромбоцитов, меченных и ТО, и биотином (все РТ сразу после введения биотина *in vivo*) и/или по восстановлению до исходного уровня тромбоцитов, меченных ТО, но не меченных биотином (исходный уровень – все ТО-меченные тромбоциты до введения биотина *in vivo*). Оказалось, что в крови мыши РТ существуют 1,5–2,0 сут при среднем времени жизни тромбоцитов 4–5 сут [11], а в крови собак – менее 12–24 ч [12] при среднем времени жизни тромбоцитов около 6 сут [13]. Кроме расчета времени жизни РТ эти эксперименты напрямую доказали, что РНК-содержащие тромбоциты представляют их молодые формы, недавно поступившие в кровь из костного мозга. Аппроксимируя данные, полученные на крупных млекопитающих, т.е. на собаках, на организм человека, мы может предположить, что в крови здоровых доноров при среднем времени жизни тромбоцитов 7–10 суток РТ теряют РНК, т.е. становятся неретикулярными, в течение 1–2 сут.

РТ в среднем имеют более крупный размер, чем неРТ, что было неоднократно продемонстрировано с помощью проточной цитофлуориметрии [10, 14, 15] и электронной микроскопии [16]. В нашем собственном исследовании мы подтвердили эти данные, показав, что у здоровых доноров при сравнительном цитофлуориметрическом анализе крупных и мелких тромбоцитов (разделение пополам по показателю прямого светорассеивания) до 90% РТ содержится в субпопуляции крупных тромбоцитов [17].

Повышение процентного содержания минорной фракции РТ ассоциировано с увеличением среднего размера тромбоцитов во всей популяции. В работе S. Gutihonda et al. [10] в группе здоровых добровольцев было обнаружено, что средний объем тромбоцитов (СОТ или MPV – mean platelet volume) повышен в верхнем тертиле при разделении обследуемых по уровню РТ. Корреляции между РТ и СОТ были также продемонстрированы в нескольких работах, выполненных на разных группах больных с сердечно-сосудистыми патологиями [9, 18–21]. В нашем исследовании мы выявили прямую взаимосвязь между содержанием РТ и различными показателями размера тромбоцитов у здоровых добровольцев. Была зарегистрирована умеренная, но достоверная корреляция между процентом РТ (вариации от 2–3 до 20–25%) и такими показателями, как СОТ, процент крупных тромбоцитов (P-LCR – Platelet Large Cell Ratio), стандартно определяемых в гематологическом анализаторе, и прямое светорассеивание тромбоцитов (FSC), определяемое в проточном цитофлуориметре (*рис. 2*) [17]. Очевидно, что как у здоровых лиц, так и у пациентов повышение содержание РТ отражает увеличение продуктивной активности мегакариоцитов костного мозга, что в целом приводит к сдвигу продукции тромбоцитов в сторону более крупных форм.

РТ не только крупнее неретикулярных форм, но и функционально более активны, что было

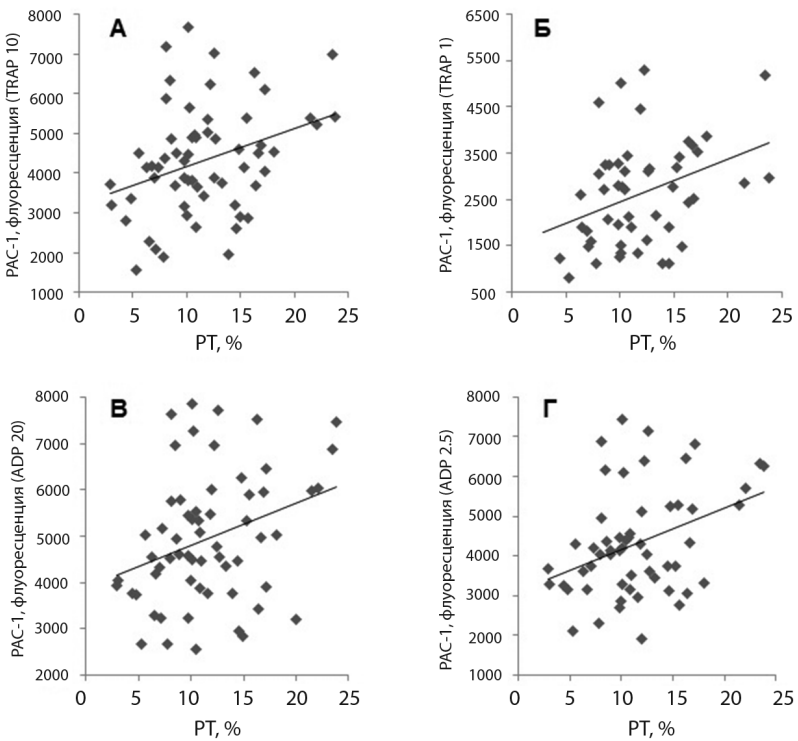
РИСУНОК 2. Корреляции между содержанием РТ (%) и показателями, характеризующими размер тромбоцитов в группе здоровых добровольцев
FIGURE 2. Correlations of RP content (%) and platelet size indexes in the group of healthy volunteers



А – корреляция между РТ, %, и СОТ, фл. Б – корреляции между РТ, %, и крупными тромбоцитами, %. В – корреляции между РТ, %, и светорассеянием тромбоцитов, у.е. (условные единицы). Коэффициенты корреляции (r) и достоверности корреляции (p): А: r = 0,477; p < 0,001; Б: r = 0,529; p < 0,001; В: r = 0,452; p < 0,001. Собственные данные авторов [17].
A – correlation between RP, %, and MPV, fl. Б – correlation between RP, %, and P-LCR (Platelet -Large Cell Ratio), %. B – correlation between RP, % platelet FCS (forward scattering) a.u. Correlation coefficients (r) and significance of correlations (p): A: r = 0.477; p < 0.001; Б: r = 0.529; p < 0.001; B: r = 0.452; p < 0.001. Authors' own data [17].

продемонстрировано с помощью проточной цитофлуориметрии [10, 16, 22] и различных видов микроскопии [16, 23, 24]. РТ содержат больше плотных и альфа-гранул [16] и экспрессируют больше Р-селектина, маркера мембран альфа-гранул, появляющегося на поверхности активированных тромбоцитов [16, 22]. Также на поверхности РТ после активации экспрессируется больше фосфатидилсерина, отрицательно заряженного липида, участвующего в реализации прокоагулянтной функции тромбоцитов [22]. РТ агрегационно более активны и чаще включаются в состав агрегатов, чем неретикулярные формы [10, 23, 24]. Более высокая агрегационная активность РТ наблюдалась в том числе при добавлении к ним аспирина

РИСУНОК 3. Корреляции между содержанием РТ (%) и экспрессией активированной формы ГП IIb-IIIa (флуоресценция, связывание FITC-меченного антитела PAC-1) на поверхности активированных тромбоцитов в группе здоровых добровольцев
FIGURE 3. Correlations of RP content (%) and expression of GP IIb-IIIa activated form (fluorescence, binding of FITC-labeled antibody PAC-1) on the surface of activated platelets in a group of healthy volunteers



Тромбоциты активировали пептидом, активирующим рецептор тромбина (TRAP – Thrombin receptor activating peptide), в концентрации 10 мкМ (А) и 1 мкм (Б) и АДФ в концентрации 20 мкМ (В) и 2,5 мкМ. Коэффициенты корреляции (r) и достоверность корреляции (p): А: r = 0,329, p = 0,010; Б: r = 0,357, p = 0,011; В: r = 0,318, p = 0.012; Г: 0,370, p = 0,005. Собственные данные авторов [17].
Platlets were activated by TRAP (Thrombin receptor activating peptide) at 10 μM (A) and 1 μM (Б), and ADP at 20 μM (B) and 2,5 μM. Correlation coefficients (r) and significance of correlations (p): A: r = 0.329, p = 0.010; Б: r = 0.357, p = 0.011; B: r = 0.318, p = 0.012; Г: 0.370, p = 0.005. Authors' own data [17].

in vitro [10] и при их выявлении в составе агрегатов тромбоцитов больных, получающих двойную антитромбоцитарную терапию (аспирин + прасугрел) [24].

Увеличение содержания в крови РТ ассоциировано и с повышением функциональной активности в общей популяции тромбоцитов. В работе S. Guthikonda et al. [10] у здоровых лиц была выявлена прямая корреляция между процентным содержанием РТ и уровнем агрегационных ответов, а при сравнении доноров, входящих в верхний и нижний тертиль по содержанию РТ, зарегистрированы достоверные различия в экспрессии активированной формы ГП IIb-IIIa (связывание антитела PAC-1) и Р-селектина на поверхности активированных тромбоцитов. В нашем исследовании мы подтвердили принципиальные выводы этой работы и продемонстрировали наличие у здоровых добровольцев умеренной, но достоверной корреляции между содержанием РТ и экспрессией активированной формы ГП IIb-IIIa (*рис. 3*) [17].

РЕТИКУЛЯРНЫЕ ТРОМБОЦИТЫ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТИТРОМБОЦИТАРНЫХ ПРЕПАРАТОВ

В последние 10–15 лет было выполнено значительное количество работ, в которых изучали влияние вариаций содержания РТ на эффективность антитромбоцитарной терапии. Основные результаты были суммированы в нескольких обзорах [3, 25, 26].

Степень подавления агрегации тромбоцитов при изолированном применении аспирина (ингибитора циклооксигеназы и синтеза тромбоксана А2) в зависимости от содержания РТ исследовали в группе здоровых доноров [10] и у больных со стабильной стенокардией [10, 27], диабетом [20] и перенесших трансплантацию почки [28]. Во всех работах повышение содержания РТ было ассоциировано с уменьшением антиагрегантного действия аспирина.

Взаимосвязь изолированных антитромбоцитарных эффектов клопидогрела, антагониста P2Y12 рецепторов АДФ, с содержанием РТ изучали в группе здоровых добровольцев [29], а эффектов клопидогрела в сочетании с аспирином – у пациентов со стабильной стенокардией [14, 30, 31], в том числе после проведения чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) [31], у больных с острым коронарным синдромом (ОКС) в ранние [18, 32] и отдаленные сроки [33], а также у больных диабетом [33, 34]. Кроме агрегационных тестов в двух работах действие клопидогрела оценивали по степени АДФ-индуцируемого ингибирования фосфорилирования белка VASP (Vasodilator-stimulated phosphoprotein – стимулированный вазодилятором фосфопротеин), которое снижается при подавлении действия АДФ ингибиторами P2Y12 рецепторов [29, 30]. В семи работах было отмечено снижение эффективности действия клопидогрела при повышении уровня РТ [14, 18, 29–32, 34], и лишь в одной работе, выполненной в группе больных с диабетом и ОКС в анамнезе, такой взаимосвязи зарегистрировано не было [33]; причины противоречия результатов этой работы с другими исследованиями остаются неясными.

В отличие от клопидогрела, при изучении антиагрегационных эффектов двух более мощных антагонистов P2Y12 рецепторов АДФ, прасугрела и тикагрелора, в большинстве работ не было выявлено корреляций с содержанием РТ. Эти исследования проводились в основном у больных с ОКС [33, 35–39], за исключением одной работы, выполненной в группе больных со стабильной стенокардией, которым проводили плановые ЧКВ [31]. При исследовании прасугрела достоверные корреляции между низкой эффективностью препарата и содержанием РТ были выявлены в двух работах [35, 36], а в трех других таких корреляций обнаружено не было [31, 38, 39]. При исследовании тикагрелора ни в одной из четырех проведенных

работ авторы не выявили влияния РТ на действие препарата [33, 36–38]. C. Stratz et al. [40] также не обнаружили взаимосвязей между содержанием РТ и эффектами внутривенного антагониста P2Y12 рецепторов АДФ, кангрелора, у больных со стабильной стенокардией, которым выполняли плановые ЧКВ. Скорее всего, отсутствие корреляций как в части работ при исследовании прасугрела, так и во всех работах при исследовании тикагрелора, а также кангрелора объясняется почти полным подавлением этими препаратами АДФ-индуцируемой агрегации тромбоцитов у значительного числа пациентов, что затрудняет исследование взаимосвязи минимальных остаточных ответов с любыми показателями, включая содержание РТ.

РЕТИКУЛЯРНЫЕ ТРОМБОЦИТЫ И ПРОГНОЗ ТРОМБОТИЧЕСКИХ СОБЫТИЙ

Содержание РТ повышено у больных с ОКС по сравнению со здоровыми лицами [18, 41–43] и с больными со стабильной стенокардией [42]. Максимальные уровни РТ обычно регистрировались у больных с инфарктом миокарда (ИМ) с подъемом *ST* и более низкие – у больных с ИМ без подъема *ST* и нестабильной стенокардией [41–43]. Кроме того, K. Funck-Jensen et al. [32] продемонстрировали снижение уровня РТ через 3 мес. после перенесенного ИМ с подъемом сегмента *ST*. Совокупности этих данных несколько противоречат результаты работы M. Berny-Lay et al. [44], в которой они не нашли различий в содержании РТ между больными, поступившими в блок интенсивной терапии с ОКС и с некардиологической грудной болью. Однако следует отметить, что из 44 включенных в исследование больных с ОКС лишь у 6 (менее 15%) был диагностирован ИМ с подъемом *ST*, и, кроме того, больные с некардиологической грудной болью относятся к разнородной и ранее не исследованной группе сравнения. Некоторое повышение уровня РТ у больных со стабильной стенокардией по сравнению со здоровыми лицами было отмечено в двух работах [42, 45], однако сравнительной анализ, проведенный в одной из них, продемонстрировал, что оно существенно менее выражено по сравнению с больными с ОКС [42]. Измерение содержания РТ в большой когорте больных со стабильной стенокардией (n = 1789), проведенное M. Verdoia et al. [46], показало, что уровень РТ у таких больных не коррелирует с тяжестью поражения коронарных сосудов.

Вопрос о том, является ли повышение РТ у больных с ОКС фактором риска или лишь следствием заболевания, остается открытым. Согласно гипотезе, впервые высказанной в работах J. Martin (см. обзор [47]), как повышенный уровень РТ, так и более крупный размер тромбоцитов у больных с ОКС обусловлены повышенной активностью у этих больных мегакариоцитарного ростка костного мозга. Еще в 1984 г. J. Martin et al. [48] было показано, что у больных с ИМ и умерших внезапной кардиологической смертью цитоплазма мегакариоцитов имеет больший объем. Уже в 1990 гг. было обнаружено, что для больных атеросклерозом, диабетом и особенно при сочетании этих болезней характерна более высокая плоидность мегакариоцитов [49, 50], причем этот показатель коррелировал с тяжестью атеросклеротического поражения коронарных артерий [49]. В работе E. van Pumpus et al. [51] было также показано, что у стабильных больных с тяжелым поражением коронарных артерий и в еще большей степени у больных с ОКС в крови выявляется существенное увеличение количества циркулирующих мегакариоцитов. Совокупность этих данных указыватт на повышение продуктивной (тромбоцитопоэтической) активности мегакариоцитов при атеросклерозе. Это. в свою очередь. приводит к появлению в крови молодых (ретикулярных) и более тромбогенных форм

тромбоцитов, что повышает риск тромбозов коронарных сосудов и развития ОКС. Одной из причин усиления тромбоцитопоэза у этих больных может быть потребление тромбоцитов в «ранимые» атеросклеротические бляшки. В пользу этого предположения говорят данные работы H. Sinziger et al. [52], продемонстрировавших укорочение времени жизни радиоактивно меченных тромбоцитов у больных атеросклерозом.

Работы, в которых изучалось влияние вариаций содержания РТ на риск тромботических событий, суммированы в *табл.* Первые два исследования, продемонстрировавшие, что увеличение содержания РТ повышает вероятность развития тромбозов, были выполнены в 2013 г. R. Lopez-Jimenez et al. [53]. Они показали, что у больных с ОКС, умерших на госпитальном этапе, содержание РТ было достоверно выше, чем у выздоровевших, а количество

ТАБЛИЦА. Исследования РТ как предикторов тромботических событий у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями
TABLE. Studies of RP as predictors of thrombotic events in patients with cardiovascular diseases

Авторы (год)	Больные (количество)	Неблагоприятные исходы (время наблюдения)	РТ, показатель	РТ, неблагоприятные/благоприятные исходы
R. Lopez-Jimenez et al. (2013) [53]	ОКС (n = 251)	Смерть (госпитальный период)	РТ, %	РТ, % 6,6/4,8
F. Cesari et al. (2013) [21]	ОКС (n = 229)	Смерть (1 год)	РТ, % РТ, количество	РТ, % 3,7/2,8 РТ, количество 6,6/5,9 (нет данных)*
H. Ibrahim et al. (2014) [54]	Стабильная стенокардия + ОКС (n = 89)	Смерть, ИМ, реваскуляризация, возврат стенокардии (медиана – 31 мес/)	РТ, % РТ, количество	РТ, % 5,3/3,7 РТ, количество 10,5/6,3
M. Freynhofer et al. (2017) [55]	Стабильная стенокардия + ОКС, ЧКВ (n = 486)	Смерть, ОКС (ИМ + нестабильная стенокардия), реваскуляризация, цереброваскулярные события (медиана 190 дней)	РТ, %	РТ, % 4,0/3,3
L. Perl et al. (2019) [57]	Стабильная стенокардия + диабет (n = 104)	Смерть, ИМ, реваскуляризация, цереброваскулярные события (2 года)	РТ, %	РТ, % 4,6/2,5
M. Tscharre et al. (2019) [56]	Стабильная стенокардия + ОКС, ЧКВ (n = 477)	Смерть, ИМ, ишемический инсульт (медиана – 5,8 года)	РТ, количество	Нет данных**

Во всех работах РТ определяли как фракцию незрелых (immature) тромбоцитов в проточном гематологическом анализаторе Sysmex XE 2100. *Различия в показателе «РТ, количество» между группами с неблагоприятными и благоприятными исходами недостоверно, в отличие от показателя «РТ, %». **В статье отсутствуют данные по сравнению показателя «РТ, количество» в группах с неблагоприятными и благоприятными исходами. Сравнивались группы с количеством РТ выше и ниже медианных значений, в которых наблюдались достоверные различия по неблагоприятным исходам.
In all studies RP were measured as immature platelet fraction in Sysmex XE 2100 haematological analyzer. *Differences of "RP, amount" index between groups with and without end points is not significant in contrast to "RP, %" index. **Data on comparison of "RP, amount" index in groups with and without end points are not presented in the study. Groups with RT content higher and lower of the median value were compared, and significant differences in the number of end points were detected in those groups.

смертей было больше у больных в верхнем тертиле по содержанию РТ. Многофакторный анализ подтвердил, что содержание РТ является независимым предиктором летальных исходов в исследуемой группе. В том же году F. Cezari et al. [21] также в группе больных с ОКС пришли к сходным выводам при сроках наблюдения 1 год. В дальнейшем прогностическая роль РТ была продемонстрирована еще в трех исследованиях, в которые включали больных после проведения ЧКВ (смешанные группы – ОКС + стабильная стенокардия) [54–56], и в одном исследовании, в которое включали больных со стабильной стенокардией и диабетом [57]. Во всех работах количество неблагоприятных тромботических исходов (обычно – смерть от сердечно-сосудистых причин, ОКС, повторная реваскуляризация и/или возврат стенокардии, ишемические цереброваскулярные события) на разных сроках наблюдения (от 6 мес. до нескольких лет) было независимо ассоциировано с повышением содержания РТ. Метаанализ этих данных, выполненный в 2020 г. [58], показал, что повышение РТ с высокой достоверностью является независимым предиктором суммарных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, смертей от сердечно-сосудистых причин и реваскуляризаций, однако в случае ИМ и цереброваскулярных событий эти корреляции не достигали достоверного уровня.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

РТ представляют собой минорную фракцию РНК-содержащих тромбоцитов, количество которых в крови отражает уровень тромбоцитопоэза в костном мозге. РТ сами по себе крупнее и активнее неретикулярных форм, а повышение их содержания в кровотоке ассоциировано с увеличением среднего размера и повышением активности общей популяции тромбоцитов. Повышение содержания РТ у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями снижет эффективность антитромбоцитарной терапии и является фактором риска атеротромботических событий.

Поступила / Received 17.05.2021
Поступила после рецензирования / Revised 02.06.2021
Принята в печать / Accepted 04.06.2021

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Hoffmann J.J. Reticulated platelets: analytical aspects and clinical utility. *Clin Chem Lab Med*. 2014;52(8):1107–1117. https://doi.org/10.1515/cclm-2014-0165.
2. Buttarello M., Mezzapelle G., Freguglia F., Plebani M. Reticulated platelets and immature platelet fraction: Clinical applications and methodlimitations. *Int J Lab Hematol*. 2020;42(4):363–370. https://doi.org/10.1111/ijlh.13177.
3. Corpataux N., Franke K., Kille A., Valina C.M., Neumann F-J., Nührenberg T., Hochholzer W. Reticulated platelets in medicine: current evidence and further perspectives. *J Clin Med*. 2020;9(11):3737. https://doi.org/10.3390/jcm9113737.
4. Ingram M., Coopersmith A. Reticulated platelets following acute bloodloss. *Br J Haematol*. 1969;17(3):225–229. https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.1969.tb01366.x.
5. Kienast J., Schmitz G. Flow cytometric analysis of thiazole orange uptake by platelets: a diagnostic aid in the evaluation of thrombocytopenic disorders. *Blood*. 1990;75(1):116–121. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1688494.
6. Kurata Y., Hayashi S., Kiyoi T., Kosugi S., Kashiwagi H., Honda S., Tomiyama Y. Diagnostic value of tests for reticulated platelets, plasma glycocalicin, and thrombopoietinlevels for discriminating between hyperdestructive and hypoplastic thrombocytopenia. *Am J Clin Pathol*. 2001;115(6):656–664. https://doi.org/10.1309/RAW2-0LQW-8YTX-941V.
7. Jiménez M.M., Guedán M.J., Martín L.M., Campos J.A., Martínez I.R., Vilella C.T. Measurement of reticulated platelets by simple flow cytometry: an indirect thrombocytopoietic marker. *Eur J Intern Med*. 2006;17(8):541–544. https://doi.org/10.1016/j.ejim.2006.03.006.
8. Abe Y., Wada H., Tomatsu H., Sakaguchi A., Nishioka J., Yabu Y. et al. A simple technique to determine

thrombopoiesislevel using immature platelet fraction (IPF). *Thromb Res*. 2006;118(4):463–469. https://doi.org/10.1016/j.thromres.2005.09.007.
9. McCabe D.J. H., Harrison P., Sidhu P.S., Brown M.M., Machin S.J. Circulating reticulated platelets in the early andlate phases after ischaemic stroke and transient ischaemic attack. *Br J Haematol*. 2004;126(6):861–869. https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2004.05137.x.
10. Guthikonda S., Lev E.I., Patel R., Delao T., Bergeron A.L., Dong J-F., Kleiman N.S. Reticulated platelets and uninhibited COX-1 and COX-2 decrease the antiplatelet effects of aspirin. *J Thromb Haemost*. 2007;5(3):490–496. https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2007.02387.x.
11. Ault K.A., Knowles C. In vivo biotinylation demonstrates that reticulated platelets are the youngest platelets in circulation. *Exp Hematol*. 1995;23(9):996–1001. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7635185.
12. Dale G.L., Friese P., Hynes L.A., Burstein S.A. Demonstration that thiazole-orange-positive platelets in the dog areless than 24 hours old. *Blood*. 1995;85(7):1822–1825. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7535589/
13. Heilmann E., Friese P., Anderson S., George J.N., Hanson S.R., Burstein S.A., Dale G.L. Biotinylated platelets: a new approach to the measurement of plateletlife span. *Br J Haematol*. 1993;85(4):729–735. https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.1993.tb03216.x.
14. Guthikonda S., Alviar C.L., Vaduganathan M., Arikan M., Tellez A., DeLao T. et al. Role of reticulated platelets and platelet size heterogeneity on platelet activity after dual antiplatelet therapy with aspirin and clopidogrel in patients with stable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(9):743–749. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.05.031.
15. Mangalpally K.K. R., Siqueiros-Garcia A., Vaduganathan M., Dong J.F., Kleiman N.S., Guthikonda S. Platelet activation patterns in platelet size sub-populations: differential responses to aspirin in vitro. *J Thromb Thrombolysis*. 2010;30(3):251–262. https://doi.org/10.1007/s11239-010-0489-x.
16. Hille L., Lenz M., Vlachos A., Grüning B., Hein L., Neumann F-J. et al. Ultrastructural, transcriptional, and functional differences between human reticulated and non-reticulated platelets. *J Thromb Haemost*. 2020;18(8):2034–2046. https://doi.org/10.1111/jth.14895.
17. Bodrova V.V., Shustova O.N., Khaspekova S.G., Mazurov A.V. Platelet reticulated forms, size indexes and functional activity. Interactions in healthy volunteers. *Platelets*. 2021:1–6. https://doi.org/10.1080/09537104.2021.1922659.
18. Cesari F., Marcucci R., Caporale R., Paniccia R., Romano E., Gensini G-F., et al. Relationship between high platelet turnover and platelet function in high-risk patients with coronary artery disease on dual antiplatelet therapy. *Thromb Haemost*. 2008;99(5):930–935. https://doi.org/10.1160/th08-01-0002.
19. Grove E.L., Hvas A.M., Mortensen S.B., Larsen S.B., Kristensen S.D. Effect of platelet turnover on whole blood platelet aggregation in patients with coronary artery disease. *J Thromb Haemost*. 2011;9(1):185–191. https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2010.04115.x.
20. Spectre G., Arnetz L., Östenson C-G., Brismar K., Li N., Hjemdahl P. Twice daily dosing of aspirin improves platelet inhibition in whole blood in patients with type 2 diabetes mellitus and micro- or macrovascular complications. *Thromb Haemost*. 2011;106(3):491–499. https://doi.org/10.1160/th11-04-0216.
21. Cesari F., Marcucci R., Gori A.M., Caporale R., Fanelli A., Casola G. et al. Reticulated platelets predict cardiovascular death in acute coronary syndrome patients. Insights from the AMI-Florence 2 Study. *Thromb Haemost*. 2013;109(5):846–853. https://doi.org/10.1160/th12-09-0709.
22. Lador A., Leshem L.D., Spectre G., Abelow A., Kornowski R., Lev E.I. Characterization of surface antigens of reticulated immature platelets. *J Thromb Thrombolysis*. 2017;44(3):291–297. https://doi.org/10.1007/s11239-017-1533-x.
23. McBane R. D., Gonzalez C., Hodge D.O., Wysokinski W.E. Propensity for young reticulated platelet recruitment into arterial thrombi. *J Thromb Thrombolysis*. 2014;37(2):148–154. https://doi.org/10.1007/s11239-013-0932-x.
24. Armstrong P.C., Hoefer T., Knowles R.B., Tucker A.T., Hayman M.A., Ferreira P.M. et al. Newly formed reticulated platelets undermine pharmacokinetically short-lived antiplatelet therapies. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2017;37(5):949–956. https://doi.org/10.1161/atvbaha.116.308763.
25. Freynhofer M.K., Gruber S.C., Grove E.L., Weiss T.W., Wojta J., Huber K. Antiplatelet drugs in patients with enhanced platelet turnover: biomarkers versus platelet function testing. *Thromb Haemost*. 2015;114:459–468. https://doi.org/10.1160/th15-02-0179.
26. Hannawi B., Hannawi Y., Kleiman N.S. Reticulated platelets: changing focus from basics to outcomes. *J Thromb Haemost*. 2018;118(9):1517–1527. https://doi.org/10.1055/s-0038-1667338.
27. Würtz M., Wulff L.N., EGrove.L., Kristensen S.D., Hvas A.M. Influence of renal function and platelet turnover on the antiplatelet effect of aspirin. *Thromb Res*. 2012;129(4):434–440. https://doi.org/10.1016/j.thromres.2011.07.019.

28. Zanazzi M., Cesari F., Rosso G., Farsetti S., Caroti L., Gori A.M. et al. Reticulated platelets and platelet reactivity in renal transplant recipients receiving antiplatelet therapy. *Transplant Proc.* 2010;42(4):1156–1157. https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2010.03.042.
29. Ibrahim H., Nadipalli S., DeLao T., Guthikonda S., Kleiman N.S. Immature platelet fraction (IPF) determined with an automated method predicts clopidogrel hyporesponsiveness. *J Thromb Thrombolysis*. 2012;33(2):137–142. https://doi.org/10.1007/s11239-011-0665-7.
30. Freynhofer M.K., Bruno V., Brozovic I., Jarai R., Vogel B., Farhan S. et al. Variability of on-treatment platelet reactivity in patients on clopidogrel. *Platelets*. 2014;25(5):328–336. https://doi.org/10.3109/09537104.2013.827781.
31. Stratz C., Bömicke T., Younas I., Kittel A., Amann M., Valina C.M. et al. Comparison of immature platelet count to established predictors of platelet reactivity during thienopyridine therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(3):286–293. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.04.056.
32. Funck-Jensen K.L., Dalsgaard J., Grove E.L., Hvas A.M., Kristensen S.D. Increased platelet aggregation and turnover in the acute phase of ST-elevation myocardial infarction. *Platelets*. 2012;24(7):528–537. https://doi.org/10.3109/09537104.2012.738838.
33. Verdoia M., Pergolini P., Nardin M., Rolla R., Barbieri L., Schaffer A. et al. Impact of diabetes on immature platelets fraction and its relationship with platelet reactivity in patients receiving dual antiplatelet therapy. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;42(2):245–253. https://doi.org/10.1007/s11239-016-1348-1.
34. Mijovic R., Kovacevic N., Zarkov M., Stosic Z., Cabarkapa V., Mitic G. Reticulated platelets and antiplatelet therapy response in diabetic patients. *J Thromb Thrombolysis*. 2015;40(2):203–210. https://doi.org/10.1007/s11239-014-1165-3.
35. Perl L., Lerman-Shivek H., Rechavia E., Vaduganathan M., Leshem-Lev D., Zemer-Wassercug N. et al. Response to prasugrel andlevels of circulating reticulated platelets in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(6):513–517. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.07.110.
36. Bernlochner I., Goedel A., Plischke C., Schupke S., Haller B., Schulz C. et al. Impact of immature platelets on platelet response to ticagrelor and prasugrel in patients with acute coronary syndrome. *Eur Heart J*. 2015;36(45):3202–3210. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv326.
37. Vaduganathan M., Zemer-Wassercug N., Rechavia E., Lerman-Shivek H., Perl L., Leshem-Lev D. et al. Relation between ticagrelor response andlevels of circulating reticulated platelets in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes. *J Thromb Thrombolysis*. 2015:40(2):211–217. https://doi.org/10.1007/s11239-015-1178-6.
38. Eisen A., Lerman-Shivek H., Perl L., Rechavia E., Leshem-Lev D., Zemer-Wassercug N. et al. Circulating reticulated platelets over time in patients with myocardial infarction treated with prasugrel or ticagrelor. *J Thromb Thrombolysis*. 2015;40(1):70–75. https://doi.org/10.1007/s11239-014-1156-4.
39. Verdoia M., Pergolini P., Rolla R., Suryapranata H., Kedhi E., De Luca G. Impact of immature platelet fraction on platelet reactivity during prasugrel maintenance treatment. *Platelets*. 2019;30(7):915–922. https://doi.org/10.1080/09537104.2018.1535707.
40. Stratz C., Nührenberg T., Valina C.M., Löffelhardt N., Mashayekhi K., Ferenc M. et al. Impact of reticulated platelets on the antiplatelet effect of the intravenous P2Y12-receptor inhibitor cangrelor. *Thromb Haemost*. 2018;118(2):362–368. https://doi.org/10.1160/th17-07-0466.
41. Lakkis N., Dokainish H., Abuzahra M., Tsyboulev V., Jorgensen J., Ponce De Leon A., Saleem A. Reticulated platelets in acute coronary syndrome: a marker of platelet activity. *J Am Coll Card*. 2004;44(10):2091–2093. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.05.033.
42. Grove E.L., Hvas A.M., Kristensen S.D. Immature platelets in patients with acute coronary syndromes. *Thromb Haemost*. 2009;101(1):151–156. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19132202.
43. Ramon G.L., Martin-Herrero F., Gonzalez-Lopez T. J., Olazabal1 J., Diez-Campelo M., Pabon P. et al. The role of immature platelet fraction in acute coronary syndrome. *Thromb Haemost*. 2010;103(1):247–249. https://doi.org/10.1160/th09-02-0124.
44. Berny-Lang M.A., Darling C.E., Frelinger A.L. 3rd, Barnard M.R., Smith C.S., Michelson A.D. Do immature plateletlevels in chest pain patients presenting to the emergency department aid in the diagnosis of acute coronary syndrome? *Int J Lab Hematol*. 2015;37(1):112–119. https://doi.org/10.1111/ijlh.12250.
45. Ibrahim H., Nadipalli S., Usmani S., DeLao T., Green L., Kleiman N.S. Detection and quantification of circulating immature platelets: agreement between flow cytometric and automated detection. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;42(1):77–83. https://doi.org/10.1007/s11239-016-1338-3.
46. Verdoia M., Nardin M., Rolla R., Marino P., Bellomo G., Suryapranata H., De Luca G. Immature platelet fraction and the extent of coronary artery disease: A sin-

gle centre study. *Atherosclerosis*. 2017;260:110–115. https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2017.03.044.
47. Martin J.F., Kristensen S.D., Mathur A., Grove E.L., Fizzah A.C. The causal role of megakaryocyte-platelet hyperactivity in acute coronary syndromes. *Nat Rev Cardiol*. 2012;9(11):658–670. https://doi.org/10.1038/nrcardio.2012.131.
48. Trowbridge E.A., Slater D.N., Kishk Y.T., Woodcock B.W., Martin J.F. Platelet production in myocardial infarction and sudden cardiac death. *Thromb Haemost*. 1984;52(2):167–171. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6523435/
49. Bath P.M., Gladwin A.M., Carden N., Martin J.F. Megakaryocyte DNA content is increased in patients with coronary artery atherosclerosis. *Cardiovasc Res*. 1994;28(9):1348–1352. https://doi.org/10.1093/cvr/28.9.1348.
50. Brown A.S., Hong Y., Belder A., Beacon H., Beeso J., Sherwood R. et al. Megakaryocyte Ploidy and Platelet Changes in Human Diabetes and Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997;17(4):802–807. https://doi.org/ 10.1161/01.atv.17.4.802.
51. Van Pampus E.C., Huijgens P.C., Zevenbergen A., Verheugtt F.W., Langenhuijsen M.M. Circulating human megakaryocytes in cardiac diseases. *Eur J Clin Invest*. 1994;24(5):345–349. https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.1994.tb01095.x.
52. Sinzinger H., Virgolini I., Fitscha P. Platelet kinetics in patients with atherosclerosis. *Thromb Res*. 1990;57(4):507–516. https://doi.org/10.1016/0049-3848(90)90068-n.
53. López-Jiménez R.A., Martín-Herrero F., González-Porras J.R., Sánchez-Barba M., Pabón-Osuna C.M. Immature platelet fraction: a new prognostic marker in acute coronary syndrome. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2013;66(2):147–148. https://doi.org/10.1016/j.rec.2012.05.014.
54. Ibrahim H., Schutt R.S., Hannawi B., DeLao T., Barker C.M., Kleiman N.S. Association of immature platelets with adverse cardiovascular outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(20):2122–2129. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.06.1210.
55. Freynhofer M.K., Iliev L., Bruno V., Rohla M., Egger F., Weiss T.W. et al. Platelet turnover predicts outcome after coronary intervention. *Thromb Haemost*. 2017;117(5):923–933. https://doi.org/10.1160/th16-10-0785.
56. Tscharre M., Farhan S., Bruno V., Rohla M., Egger F., Weiss T.W. et al. Impact of platelet turnover onlong-term adverse cardiovascular outcomes in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Eur J Clin Invest*. 2019;49(9):13157. https://doi.org/10.1111/eci.13157.
57. Perl L., Matatov Y., Koronowski R., Lev E.I., Solodky A. Prognostic significance of reticulated plateletlevels in diabetic patients with stable coronary artery disease. *Platelets*. 2020;31(8):1012–1018. https://doi.org/10.1080/09537104.2019.1704712.
58. Zhao Y., Lai R., Zhang Y., Shi D. The prognostic value of reticulated platelets in patients with coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Front Cardiovasc Med*. 2020;7:578041. https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.578041.

Информация об авторах:

Хаспекова Светлана Георгиевна, к.б.н., старший научный сотрудник, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии; 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а; svkh@list.ru

Шустова Ольга Николаевна, научный сотрудник, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии; 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а; vesta21@yandex.ru

Бодрова Валерия Викторовна, лаборант-исследователь, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии; 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а; malysheva-valeri@mail.ru

Мазуров Алексей Владимирович, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник, заведующий лабораторией клеточной адгезии, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии; 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а; avmazurov@list.ru

Information about authors:

Svetlana G. Khaspekova, Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher, National Medical Research Center of Cardiology; 15a, 3rd Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia; svkh@list.ru

Olga N. Shustova, Researcher, National Medical Research Center of Cardiology; 15a, 3rd Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia; vesta21@yandex.ru

Valeriia V. Bodrova, Laboratory Scientist, National Medical Research Center of Cardiology; 15a, 3rd Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia; malysheva-valeri@mail.ru

Alexey V. Mazurov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Researcher, Head of the Cell Adhesion Laboratory, National Medical Research Center of Cardiology; 15a, 3rd Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia; avmazurov@list.ru

https://doi.org/10.21518/2307-1109-2021-11-1-157-163

BY-NC-ND

Клинический случай / Clinical case

Случай успешного хирургического лечения разрыва гигантской аневризмы инфраренального отдела аорты у пациентки старческого возраста

А. Е. Зотиков[1,2], М.Р. Хоконов[2], К.Х. Эминов[2]✉, konstantineminov@mail.ru, **А.М. Соловьева[3], А.В. Кожанова[2], В.С. Остапенко[2], А.Ю. Щедрина[2], Е.В. Чеботарева[2], Д.Л. Ликальтер[2], А.Ю. Молчанова[2], Л.А. Алексанян[2], О.Н. Ткачева[2]**

[1] Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27

[2] Российский геронтологический научно-клинический центр; 129226, Россия, Москва, ул. 1-я Леонова, д. 16

[3] Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Резюме

Сегодня хирургия аневризмы брюшного отдела является достаточно хорошо изученным разделом медицины. Тем не менее некоторые вопросы остаются довольно дискутабельными. До сих пор не выработано четких критериев гигантских аневризм. В доступной зарубежной и отечественной литературе сообщается о 40 случаях хирургического лечения гигантских аневризм брюшного отдела аорты, 16 из которых – в состоянии разрыва аневризмы. Методом выбора при лечении гигантских аневризм остается открытая операция в связи с выраженными техническими трудностями эндоваскулярного вмешательства. В статье авторы приводят случай успешного хирургического лечения разрыва гигантской аневризмы пациентки старческого возраста. Особенностью течения состояния данной пациентки является возникновение разрыва аневризмы после поступления в стационар. Пациентка в течение двух лет после обнаружения аневризмы отказывалась от оперативного лечения. При обследовании после поступления в стационар по данным мультиспиральной компьютерной томографии размер аневризмы достигал 101 мм. Накануне операции появились болевой синдром в левых отделах живота, тахикардия. Был заподозрен разрыв аневризмы, пациентка экстренно подана в операционную. Операция проводилась в условиях аппаратной реинфузии аутокрови. Больной выполнены резекция аневризмы брюшного отдела аорты с линейным протезированием и удаление забрюшинной гематомы. Течение послеоперационного периода проходило без особенностей. На 10-е сутки после операции пациентка в удовлетворительном состоянии выписана на амбулаторный этап лечения. Данный клинический случай свидетельствует о возможности успешного хирургического лечения разрыва гигантской аневризмы у пациентов старческой возрастной группы.

Ключевые слова: гигантская аневризма брюшной аорты, разрыв аневризмы, открытая хирургия брюшной аорты, хирургия геронтологических больных, атеросклероз

Для цитирования: Зотиков А.Е., Хоконов М.Р., Эминов К.Х., Соловьева А.М., Кожанова А.В., Остапенко В.С., Щедрина А.Ю., Чеботарева Е.В., Ликальтер Д.Л., Молчанова А.Ю., Алексанян Л.А., Ткачева О.Н. Случай успешного хирургического лечения разрыва гигантской аневризмы инфраренального отдела аорты у пациентки старческого возраста. *Атеротромбоз.* 2021;11(1):157–163. https://doi.org/10.21518/2307-1109-2021-11-1-157-163.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

A case of successful surgical treatment of a ruptured giant aneurysm of the infrarenal aorta in an elderly patient

Andrey E. Zotikov[1,2], Murat R. Khokonov[2], Konstantin Kh. Eminov[2]✉, konstantineminov@mail.ru, **Arina M. Solovieva[3], Anzhelika V. Kozhanova[2], Valentina S. Ostapenko[2], Anna Yu. Shchedrina[2], Valentina S. Chebotareva[2], Dmitry L. Likalter[2], Aleksandra Yu. Molchanova[2], Lianna A. Aleksanyan[2], Olga N. Tkacheva[2]**

[1] Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia

[2] Russian Gerontological Research and Clinical Center; 16, 1st Leonov St., Moscow, 129226, Russia

[3] Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Abstract

Today, abdominal aortic aneurysm surgery is a fairly well-studied area of medicine. Nevertheless, some questions remain rather debatable. No clear criteria for giant aneurysms have been developed so far. The available foreign and domesticliterature reports about 40 cases of

© Зотиков А.Е., Хоконов М.Р., Эминов К.Х., Соловьева А.М., Кожанова А.В., Остапенко В.С., Щедрина А.Ю. и др., 2021

surgical treatment of giant abdominal aortic aneurysms, 16 of which are cases of aneurysm rupture. Open surgery remains the method of choice in the treatment of giant aneurysms due to the pronounced technical difficulties of endovascular intervention. The authors present a case of successful surgical treatment of a giant aneurysm rupture in an elderly patient. The peculiarity of this patient's condition is the occurrence of aneurysm rupture after hospital admission. The patient refused surgical treatment for two years after aneurysm detection. On examination after admission, multispiral computed tomography revealed an aneurysm size of 101 mm. On the eve of surgery, pain syndrome in theleft abdomen and tachycardia appeared. Aneurysm rupture was suspected and the patient was urgently admitted to the operating room. The surgery was performed under the conditions of machine reinfusion of autoblood. The patient underwent abdominal aortic aneurysm resection withlinear prosthesis and retroperitoneal hematoma removal. The postoperative period had no peculiarities. On the 10th day after the operation the patient was discharged in satisfactory condition to the outpatient treatment. This clinical case demonstrates the possibility of successful surgical treatment of giant aneurysm rupture in elderly patients.

Keywords: giant abdominal aortic aneurysm, ruptured aneurysm, open abdominal aortic surgery, geriatric surgery, atherosclerosis

For citation: Zotikov A.E., Khokonov M.R., Eminov K.Kh., Solovieva A.M., Kozhanova A.V., Ostapenko V.S., Shchedrina A.Yu., Chebotareva V.S., Likalter D.L., Molchanova A.Yu., Aleksanyan L.A., Tkacheva O.N. A case of successful surgical treatment of a ruptured giant aneurysm of the infrarenal aorta in an elderly patient. *Aterotromboz = Atherothrombosis*. 2021;11(1):157–163. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2307-1109-2021-11-1-157-163.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Сегодня хирургия аневризмы брюшного отдела – достаточно хорошо изученный раздел медицины. Тем не менее некоторые вопросы остаются довольно дискутабельными. До сих пор не выработано четких критериев гигантских аневризм. Ряд авторов относит к гигантским аневризмам расширение аорты до 10 см [1] и более, другие – более 13 см [2]. Среди аневризм есть и свои «рекордсмены». В литературе приведены 4 наблюдения хирургического лечения аневризм, размеры которых достигали 25 см [2–5]. В 2014 г. H. Rodrigues et al. опубликовали случай успешного лечения 79-летнего пациента, оперированного по поводу разрыва гигантской аневризмы размером 25,6 см [4]. Доктора R. Chiesa et al. в своей работе приводят 33 случая гигантских аневризм, опубликованных в литературе. Небольшое количество наблюдений говорит о достаточной редкости гигантских аневризм [2–6, 8–16] (*табл. 1*).

В настоящее время аневризмы брюшной аорты диаметром 4,1–4,9 см принято считать малыми, 5,0–5,9 см – средними, 6,0 см и более – большими [2].

Также в последние годы много внимания уделяется исследованиям сравнительного анализа результатов открытого и эндоваскулярного вмешательств. Эндопротезирование аневризм в последние годы стало не только паритетным в сравнении с традиционными открытыми операциями, но и преобладающим у пациентов старческого возраста при наличии тяжелых коморбидных состояний и у больных, имеющих в анамнезе неоднократные операции на брюшной полости.

По мнению некоторых авторов, размеры аневризмы также играют роль в выборе тактики лечения. По данным обзора Vascular Study Group of New England от 2015 г. из 4 045 пациентов с аневризмами брюшной аорты доля гигантских аневризм составила 0,1% [6]. Стоит отметить, что по данным Американской ассоциации сосудистых хирургов риск разрыва аневризм более 8 см в диаметре составляет от 30 до 50% [7]. Далеко не все пациенты доживают до формирования аневризмы таких размеров, что объясняет редкую встречаемость гигантских аневризм.

Мы хотим привести собственное наблюдение хирургического лечения пациентки старческого возраста с разрывом гигантской аневризмы брюшной аорты.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка Ф., 79 лет, поступила в отделение гериатрической терапии с жалобами на общую

слабость, головокружение, учащенное сердцебиение, одышку инспираторного характера при ходьбе с небольшим ускорением, подъеме на несколько ступеней. В течение нескольких лет отмечает повышение уровня артериального давления максимально до 190/90 мм рт. ст. С 2019 по 2020 г. отмечались эпизоды пароксизмов фибрилляции предсердий с медикаментозным купированием. В 2019 г. впервые по данным УЗИ выявлена аневризма инфраренальной части брюшного отдела аорты. При пальпации живота пульсирующее образование крупных размеров. При аускультации данной области грубый систолический шум. 29 января 2021 г. выполнена МСКТ-аортография (*рис. 1, 2*), выявлена гигантская аневризма брюшного отдела аорты диаметром 101 мм без признаков разрыва и расслоения. Учитывая размеры аневризмы и высокий риск разрыва, принято решение о проведении планового хирургического лечения. Операция назначена через трое суток. В плане предоперационной подготовки проводился курс комплексной консервативной терапии, целью которой были нормализация

РИСУНОК 1. Компьютерная томографическая ангиография: аксиальная проекция гигантской аневризмы брюшной аорты
FIGURE 1. Computed tomography angiography: axial projection of a giant abdominal aortic aneurysm

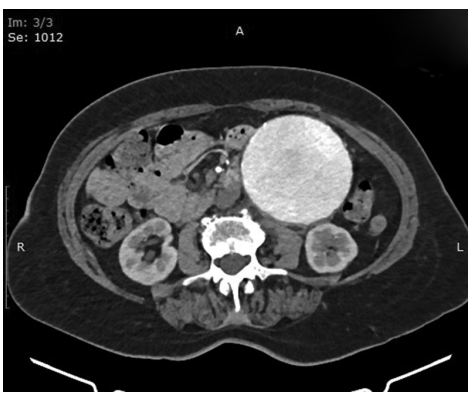
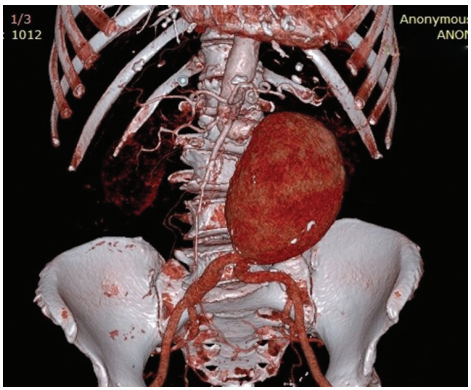


РИСУНОК 2. Компьютерная томографическая ангиография: трехмерная реконструкция гигантской аневризмы брюшной аорты в коронарной проекции
FIGURE 2. Computed tomography angiography: three-dimensional reconstruction of a giant abdominal aortic aneurysm in coronary projection



цифр артериального давления и профилактика нарушений ритма сердца. Накануне операции, около 5 ч утра, пациентка стала предъявлять жалобы на боль в левых отделах живота, потливость и тахикардию. Был заподозрен разрыв аневризмы, пациентка экстренно подана в операционную. После выполненной срединной лапаротомии и ревизии брюшной полости отмечено наличие забрюшинной гематомы в области левой боковой стенки аневризмы (*рис. 3*). Вскрыт задний листок брюшины над левой почечной веной, которая отведена книзу. Наложен зажим на аорту тотчас выше почечных артерий, выделена шейка аневризмы, после чего сосудистые зажимы переложены ниже почечных артерий. Время пережатия выше почечных артерий составило 4 мин.

Операция. Проведены резекция гигантской аневризмы инфраренального отдела аорты с линейным протезированием (*рис. 4*) и удаление забрюшинной гематомы. Вмешательство проводилось в условиях аппаратной реинфузии

РИСУНОК 3. Интраоперационное фото: визуализация гематомы по левому контуру аневризмы
FIGURE 3. Intraoperative photo: visualization of hematoma along the left aneurysm outline

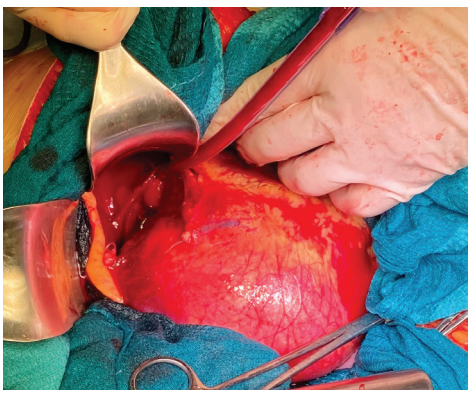
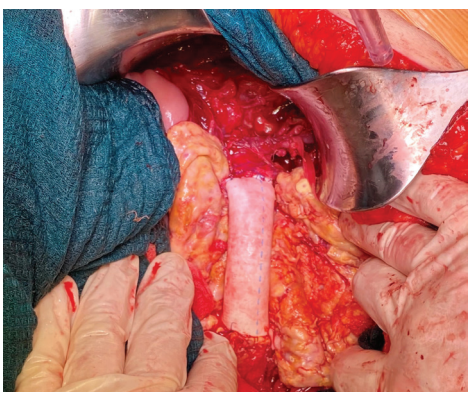


РИСУНОК 4. Интраоперационное фото: выполнение резекции аневризмы с линейным протезированием брюшной аорты
FIGURE 4. Intraoperative photo: performing aneurysm resection with linear prosthesis of the abdominal aorta



аутокрови, возврат крови составил 4 000 мл. Течение послеоперационного периода без особенностей. На 10-е сутки после операции пациентка в удовлетворительном состоянии выписана на амбулаторный этап лечения.

ОБСУЖДЕНИЕ

В отечественной и зарубежной литературе упоминается о 40 пациентах, оперированных по поводу гигантских аневризм брюшной аорты, 16 из которых были оперированы в условиях разрыва [2–6, 8–16] (данные по этой группе представлены *в табл. 1*). Летальность при этом составила 4 случая в группе пациентов с разрывом аневризмы (25%) [3, 5, 14] и 2 – у пациентов без разрыва (7,7%) [17, 18].

Методом выбора при гигантских аневризмах брюшной аорты является открытая операция, поскольку эндоваскулярное вмешательство, как правило, сопряжено со значительными техническими трудностями. При гигантских аневризмах часто происходят выраженная ангуляция шейки аневризмы (более 60°) и ее укорочение. В доступной литературе сообщается о двух случаях эндоваскулярного лечения гигантских аневризм брюшной аорты, оба случая – при плановом лечении [5, 19].

Особенностью операций при гигантских аневризмах является смещение анатомических структур брюшной полости и малого таза. Значительные размеры аневризматического мешка существенно осложняют мобилизацию шейки аневризмы и подвздошных артерий. Ряд авторов предлагает пересекать левую почечную вену для улучшения экспозиции шейки аневризмы. Размеры аневризмы, старческий возраст увеличивают послеоперационную летальность, тем не менее риск разрыва подобных аневризм диктует необходимость оперативного лечения в кратчайшие сроки.

ВЫВОДЫ

Литературные данные свидетельствуют о том, что пожилой и старческий возрасты не должны рассматриваться в качестве противопоказаний к хирургическому лечению пациентов

ТАБЛИЦА 1. Доступные литературные данные и опыт авторов по хирургическому лечению гигантских аневризм в состоянии разрыва
TABLE 1. Available literature data and authors' experience with surgical management of giant ruptured aneurysms

Автор	Год	Возраст	Пол	Диаметр (мм)	Локализация	Поражение подвздошных артерий	Течение	Доступ	Пережатие	Тип протеза	Осложнения	Койко-дни	Исход	Наблюдение
H. Shafei et al. [8]	1994	84	М	150	Инфраренальная	Нет данных	Разрыв	Срединная лапаротомия	Нет данных	Линейный дакроновый	Нет	12	Жив	Нет данных
F. Schubert et al. [9]	1995	75	М	135	Инфраренальная	Билатеральное	Разрыв	Срединная лапаротомия	Ниже почечных артерий	Дакроновый 20 х 10	Нет	Нет данных	Жив	48
P.M. Castelli et al. [2]	1997	74	М	200	Инфраренальная	Билатеральное	Хронический разрыв	Срединная лапаротомия	Ниже почечных артерий	Дакроновый 26/22 х 10	Нет	7	Жив	12
S. Mii et al. [10]	1999	64	М	100	Инфраренальная	Билатеральное	Отграниченный разрыв	Срединная лапаротомия	Нет данных	Дакроновый 20 х 10	Нет	14	Жив	12
E. Ferrero et al. [11]	2009	89	М	150	Инфраренальная	Нет	Разрыв	Срединная лапаротомия	Нет данных	Дакроновый 16 х 8	Нет	18	Жив	Нет данных
D. Maras et al. [3]	2009	74	М	250	Инфраренальная	Билатеральное	Разрыв	Нет данных	На уровне диафрагмы	Не протезировали	Интраоперационная остановка сердца	Нет данных	Смерть	–
D. Maras et al. [3]	2009	80	М	140	Инфраренальная	Нет	Разрыв и аортокавальная фистула	Срединная лапаротомия	Нет данных	Дакроновый 20 х 10	Полиорганная недостаточность	3	Смерть	–
D. Maras et al. [3]	2009	94	М	130	Инфраренальная	Нет	Разрыв	Срединная лапаротомия	На уровне диафрагмы	Дакроновый 20 х 10	Нет	8	Жив	Нет данных
J. Cho et al. [12]	2014	75	М	135	Инфраренальная	Билатеральное	Разрыв	Срединная лапаротомия	Ниже почечных артерий	Дакроновый 14 х 7	Панкреатит, парапротезная инфекция	17	Жив	24
H. Rodrigues et al. [4]	2014	79	М	256	Инфраренальная	Нет	Разрыв	Срединная лапаротомия	Выше почечных артерий	Линейный дакроновый	Острая почечная недостаточность, дыхательная недостаточность	39	Жив	Нет данных
D. Pilji et al. [13]	2014	76	М	133	Инфраренальная	Нет	Разрыв	Нет данных	Нет данных	Линейный ПТФЭ	Нет	10	Жив	Нет данных
R.A. Yoshida et al. [5]	2015	73	Ж	250	Инфраренальная	Нет	Разрыв и аортоэнтеральная фистула	Бедренный	Без пережатия	Эндопротез	Респираторный дистрессный синдром	8	Смерть	–
B.W. Ullery et al. [6]	2015	71	М	148	Инфраренальная	Нет	Отграниченный разрыв	Нет данных	Выше почечных артерий	Нет данных	Острая почечная недостаточность	11	Жив	Нет данных
S.V. Aurelian et al. [14]	2017	64	М	198	Инфраренальная	Нет данных	Разрыв, симптомное	Нет данных	Ниже почечных артерий	Дакроновый 16 х 8	Ишемический колит, инфаркт почки, аспирационная пневмония, респираторный дистресс-синдром, септический шок	3-я неделя	Смерть	–
C. Duijzer et al. [15]	2018	76	М	206	Инфраренальная	Нет	Разрыв, симптомное	Нет данных	Ниже почечных артерий	Линейный ПТФЭ	Нет	8	Жив	48
J.P. Meekel et al. [16]	2019	83	М	180	Юкстаренальная	Билатеральное	Повторный разрыв через 5 лет после EVAR, осложненного эндоликами III и Ia типа	Нет данных	Ниже почечных артерий	Полиэстеровый 20 х 10	Нет	7	Жив	6

с гигантскими аневризмами брюшной аорты. Послеоперационная летальность у пациентов с гигантскими аневризмами несколько больше, чем в группах больных с аневризмами меньших размеров. Данный клинический случай демонстрирует возможность успешного хирургического лечения разрыва гигантской аневризмы у пациентки старческой возрастной группы.

Поступила / Received 12.05.2021
Поступила после рецензирования / Revised 02.06.2021
Принята в печать / Accepted 04.06.2021

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Zarins C.K., Crabtree T., Bloch D.A., Arko F.R., Ouriel K., White R.A. Endovascular Aneurysm Repair at 5 Years: Does Aneurysm Diameter Predict Outcome? *J Vasc Surg*. 2006;44(5):920–929. https://doi.org/10.1016/j.jvs.2006.06.048.
2. Castelli P.M., Piffaretti G., Laddaga S., Ferraro S., Franchin M. Complex Abdominal Aortic Aneurysm Open Repair: Giant Aneurysm, Venous Anomalies and Renal Arteries Anatomical Variants. In: Chiesa R., Setacci C., Castelli P.M. (eds.). *Tips and Tricks in Open Vascular Surgery*. Torino: Edizioni Minerva Medica; 2017, p. 34-41.
3. Maras D., Lioupis C., Moulakakis K.G., Sfyroeras G., Pavlidis P., Bountouris I. et al. Giant Abdominal Aortic Aneurysms: Clinical and Technical Considerations. *Acta Chir Belg*. 2009;109(3):376–380. https://doi.org/10.1080/00015458.2009.11680442.
4. Rodrigues H., Bastos Gonçalves F., Ferreira M.E. Giant Aneurysm of the Abdominal Aorta. *J Vasc Surg*. 2014;59(3):826–827. https://doi.org/10.1016/j.jvs.2012.09.010.
5. Yoshida R.A., Yoshida W.B., Kolvenbach R., Jaldin R.G., Sobreira M.L., Hirga M. Endovascular repair of a complex giant infrarenal abdominal aortic aneurysm. *Vascular*. 2015;23(5):534–538. https://doi.org/10.1177/1708538114552316.
6. Ullery B.W., Itoga N.K., Lee J.T. Giant Abdominal Aortic Aneurysms: A Case Series and Review of the Literature. *Vasc Endovascular Surg*. 2015;49(8):242–246. https://doi.org/10.1177/1538574415617554.
7. Brewster D.C., Cronenwett J.L., Hallett J.W. Jr., Johnston K. W, Krupski W.C., Matsumura J.S. Guidelines for the Treatment of Abdominal Aortic Aneurisms. Report of a Subcommittee of the Joint Council of the American Association for Vascular Surgery and Society for Vascular Surgery. *J Vasc Surg*. 2003;37(5):1106–1117. https://doi.org/10.1067/mva.2003.363.
8. Shafei H., Attar A., Al-Ebrahim K. Ruptured Large Abdominal Aortic Aneurysm in a Centenarian: A Case Report with a Favorable Outcome. *Vasc Endovascular Surg*. 1994;28(6):437–440. https://doi.org/10.1177/153857449402800610.
9. Schubert F. Giant Aneurysm of the Abdominal Aorta. *Australas Radiol*. 1995;39(1):58–60. https://doi.org/10.1111/j.1440-1673.1995.tb00233.x.
10. Mii S., Mori A., Yamaoka T., Sakata H. Penetration by a Huge Abdominal Aortic Aneurysm into the Lumbar Vertebrae: Report of a Case. *Surg Today*. 1999;29(12):1299–1300. https://doi.org/10.1007/BF02482229.
11. Ferrero E., Gaggiano A., Berardi G., Ferri M., Piazza S., Viazzo A. et al. Giant Infrarenal Aortic Aneurysm: A Huge Size of 15 cm on Diameter. *Minerva Chir*. 2009;64(3):321–312. Available at: https://minervamedica.it/en/journals/minerva-surgery/article.php?cod=R06Y2009N03A0321.
12. Cho J., Jung H., Kim H.K., Huh S. Open Repair of Ruptured Huge Aorto-Iliac Aneurysm: Warning of Colon Ischemia. *Vasc Specialist Int*. 2014;30(2):76–79. https://doi.org/10.5758/vsi.2014.30.2.76.
13. Piljić D., Tabaković M., Kusturica A., Piljić D., Hajdarević A., Klokočovnik T. Giant Ruptured Abdominal Aortic Aneurysm. *Saudi Med J*. 2014;35(10):1283–1284. Available at: https://ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4362111/.
14. Aurelian S.V., Adrian M., Dan B., Bruno S., Alexandru O., Catalin T., Octavian A. Giant Infrarenal Aortic Aneurysm Rupture Preceded by Left Lower Limb Motor Deficit. *Ann Vasc Surg*. 2017;43:317.e11-317.e14. https://doi.org/10.1016/j.avsg.2017.03.182.
15. Duijzer C., Schuurs T.C., Wisselink W. Giant, 20 cm Diameter, Ruptured Abdominal Aortic Aneurysm: A Case Report. *EJVES Short Rep*. 2019;42:18–20. https://doi.org/10.1016/j.ejvssr.2018.11.005.
16. Meekel J.P., van Schaik T.G., van Zeeland M.L.P., Yeung K.K., Hoksbergen A.W. J. Repeat Rupture of a Giant Abdominal Aortic Aneurysm after EVAR. *EJVES Short Rep*. 2019;42:15–17. https://doi.org/10.1016/j.ejvssr.2018.12.001.
17. Sakakura K., Takayashiki N., Tokuda Y., Satoh H. Biliary Tract Compression Caused by a Giant Abdominal Aneurysm. *Intern Med*. 2013;52(8):925. https://doi.org/10.2169/internalmedicine.52.9121.
18. Kocaaslan C., Aldag M., Kehlibar T., Yilmaz M., Aydin E., Ketenci B. Open Repair of a Type Ia Endoleak with a Giant Abdominal Aortic Aneurysm Sac. *North Clin Istanb*. 2018;5(3):261–263. https://doi.org/10.14744/nci.2017.79037.
19. Ouyang C., Liang H. Urgent Interventional Bilateral Renal Artery Fenestration for Giant Pararenal Abdominal Aortic Aneurysm with Upper Digestive Tract Obstruction. *J Vasc Surg*. 2010;52(4):1048–1051. https://doi.org/10.1016/j.jvs.2010.05.009.

Информация об авторах:
Зотиков Андрей Евгеньевич, д.м.н., профессор, чл.-корр. Российской академии наук, главный научный сотрудник, врач-хирург отделения сосудистой хирургии, Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27; консультант по сердечно-сосудистой хирургии, Российский геронтологический научно-клинический центр; 129226, Россия, Москва, ул. 1-я Леонова, д. 16; ORCID: 0000-0002-1688-7756; aezotikov@gmail.com
Хоконов Мурат Рамазанович, заведующий отделением хирургии, Российский геронтологический научно-клинический центр; 129226, Россия, Москва, ул. 1-я Леонова, д. 16; hokonov-murat@mail.ru
Эминов Константин Харалампиевич, врач – сердечно-сосудистый хирург отделения хирургии, Российский геронтологический научно-клинический центр; 129226, Россия, Москва, ул. 1-я Леонова, д. 16; konstantineminov@mail.ru
Соловьева Арина Михайловна, младший научный сотрудник, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; Angsoli@gmail.ru
Кожанова Анжелика Владимировна, врач-анестезиолог отделения анестезиологии и реанимации, Российский геронтологический научно-клинический центр; 129226, Россия, Москва, ул. 1-я Леонова, д. 16; K.a.b87@mail.ru
Остапенко Валентина Сергеевна, к.м.н., заведующий отделением гериатрической терапии, Российский геронтологический научно-клинический центр; 129226, Россия, Москва, ул. 1-я Леонова, д. 16; Ostapenkovalent@yandex.ru
Щедрина Анна Юрьевна, к.м.н., заведующая отделением кардиологии, Российский геронтологический научно-клинический центр; 129226, Россия, Москва, ул. 1-я Леонова, д. 16; ashedrina@rambler.ru
Чеботарева Валентина Сергеевна, к.м.н., заведующий отделением рентгенологии, Российский геронтологический научно-клинический центр; 129226, Россия, Москва, ул. 1-я Леонова, д. 16; manus71@mail.ru
Ликальтер Дмитрий Леонидович, заместитель главного врача по хирургии, Российский геронтологический научно-клинический центр; 129226, Россия, Москва, ул. 1-я Леонова, д. 16; likalter@68gkb.ru
Молчанова Александра Юрьевна, заместитель главного врача по терапии, Российский геронтологический научно-клинический центр; 129226, Россия, Москва, ул. 1-я Леонова, д. 16; amolch1@yandex.ru
Алексанян Лианна Александровна, д.м.н., профессор, главный врач, Российский геронтологический научно-клинический центр; 129226, Россия, Москва, ул. 1-я Леонова, д. 16; aleksanyan_la@rgnkc.ru
Ткачева Ольга Николаевна, д.м.н., профессор, директор, Российский геронтологический научно-клинический центр; 129226, Россия, Москва, ул. 1-я Леонова, д. 16; главный внештатный гериатр Минздрава России; ORCID: 0000-0001-5451-2915; Tkacheva@rambler.ru

Information about the authors:
Andrey E. Zotikov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corr. Member RAS, Chief Researcher of the Department of Vascular Surgery, Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia; Consultant for Cardiovascular Surgery, Russian Gerontological Research and Clinical Center; 16, 1st Leonov St., Moscow, 129226, Russia; ORCID: 0000-0002-1688-7756; aezotikov@gmail.com
Murat R. Khokonov, Head of the Department of Surgery, Russian Gerontological Research and Clinical Center; 16, 1st Leonov St., Moscow, 129226, Russia; hokonov-murat@mail.ru
Konstantin Kh. Eminov, Cardiovascular Surgeon, Department of Surgery, Russian Gerontological Research and Clinical Center; 16, 1st Leonov St., Moscow, 129226, Russia; konstantineminov@mail.ru
Arina M. Solovieva, Junior Researcher, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; Angsoli@gmail.ru
Anzhelika V. Kozhanova, Anesthesiologist of the Department of Anesthesiology and Resuscitation, Russian Gerontological Research and Clinical Center; 16, 1st Leonov St., Moscow, 129226, Russia; K.a.b87@mail.ru
Valentina S. Ostapenko, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Geriatric Therapy, Russian Gerontological Research and Clinical Center; 16, 1st Leonov St., Moscow, 129226, Russia; Ostapenkovalent@yandex.ru
Anna Yu. Shchedrina, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Cardiology, Russian Gerontological Research and Clinical Center; 16, 1st Leonov St., Moscow, 129226, Russia; ashedrina@rambler.ru
Valentina S. Chebotareva, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Radiology, Russian Gerontological Research and Clinical Center; 16, 1st Leonov St., Moscow, 129226, Russia; manus71@mail.ru
Dmitry L. Likalter, Deputy Chief Physician for Surgery, Russian Gerontological Research and Clinical Center; 16, 1st Leonov St., Moscow, 129226, Russia; likalter@68gkb.ru
Aleksandra Yu. Molchanova, Deputy Chief Physician for Therapy, Russian Gerontological Research and Clinical Center; 16, 1st Leonov St., Moscow, 129226, Russia; amolch1@yandex.ru
Lianna A. Aleksanyan, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Physician, Russian Gerontological Research and Clinical Center; 16, 1st Leonov St., Moscow, 129226, Russia; aleksanyan_la@rgnkc.ru
Olga N. Tkacheva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director, Russian Gerontological Research and Clinical Center; 16, 1st Leonov St., Moscow, 129226, Russia; Chief Freelance Geriatrician of the Russian Ministry of Health; ORCID: 0000-0001-5451-2915; Tkacheva@rambler.ru

https://doi.org/10.21518/2307-1109-2021-11-1-164-174

BY-NC-ND

Обзорная статья / Review article

Аневризмы почечных артерий

А.Е. Зотиков[1], ORCID: 0000-0002-1688-7756, aezotikov@gmail.com
З.А. Адырхаев[1,2] ✉, ORCID: 0000-0001-6013-4017, adyrkhaev@gmail.com
А.М. Соловьева[3], drozdovaalena13@gmail.com
[1] Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27
[2] Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1
[3] Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова; 119991, Россия, Москва, ул. Б. Пироговская, д. 2, стр. 4

Резюме

Аневризмы почечных артерий относятся к редким заболеваниям и, как правило, обнаруживаются при поиске других заболеваний органов брюшной полости. Среди причин возникновения аневризм почечных артерий преобладают атеросклероз и фиброзно-мышечная дисплазия. Однако они могут наблюдаться и при врожденном синдроме Элерса – Данлоса, нейрофиброматозе, артериитах и вследствие травматических воздействий. Большинство пациентов имеют асимптомное течение заболевания. Литературные данные свидетельствуют о медленном росте аневризм, а их прогрессирование связывают с артериальной гипертензией, отсутствием кальцификации стенки и беременностью у молодых женщин. Целью хирургического лечения являются профилактика разрыва аневризмы, устранение риска эмболии почечной паренхимы и коррекция артериальной гипертензии. Большинство авторов считают, что при асимптомном течении заболевания оперативное лечение показано при диаметре аневризмы более 20 мм, росте аневризмы более 5 мм в течение года, артериальной гипертензии, резистентной к медикаментозной терапии, диссекции почечной артерии и наличии аневризмы у женщин детородного возраста. Существует ряд хирургических и эндоваскулярных методик, позволяющих восстановить почечный кровоток. Для хирургии ствола почечной артерии используется методика как открытых, так и эндоваскулярных вмешательств. При аневризмах ветвей почечной артерии чаще используется аорторенальное шунтирование аутовеной или внутренней подвздошной артерией, а также экстракорпоральные операции. Использование эндографтов наиболее целесообразно при локализации аневризм в стволе почечной артерии, в то время как эмболизация микроспиралями и клеем наиболее эффективна при мешотчатых аневризмах. Методика эмболизации в качестве потенциальных осложнений может вызывать эмболию самой почечной паренхимы, что усугубляет артериальную гипертензию. В статье авторы приводят литературные и собственные данные о различных методиках восстановления почечного кровотока. В отдаленные сроки удается сохранить до 80–90% оперированных почек. Реконструктивные операции снижают уровень артериального давления и уменьшают количество использованных антигипертензивных препаратов и необходимость почечной заместительной терапии.

Ключевые слова: вазоренальная гипертензия, атеросклеротический стеноз почечной артерии, фиброзно-мышечная дисплазия, эмболизация аневризмы почечной артерии, операции *in situ*, операции *ex vivo*, аорторенальное шунтирование

Для цитирования: Зотиков А.Е., Адырхаев З.А., Соловьева А.М. Аневризмы почечных артерий. *Атеротромбоз.* 2021;11(1):164–174. https://doi.org/10.21518/2307-1109-2021-11-1-164-174.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Renal artery aneurysms

Andrey E. Zotikov[1], ORCID: 0000-0002-1688-7756, aezotikov@gmail.com
Zaurbek A. Adyrkhaev[1,2] ✉, ORCID: 0000-0001-6013-4017, adyrkhaev@gmail.com
Arina M. Solovyova[3], drozdovaalena13@gmail.com
[1] Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia
[2] Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia
[3] Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 2, Bldg. 4, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Abstract

Renal artery aneurysms are a rare condition and are usually found when other abdominal organ diseases are being searched. Among the causes of renal artery aneurysms, atherosclerosis and fibromuscular dysplasia predominate. However, they can also be observed in congenital Ehlers-Danlos syndrome, neurofibromatosis, arteritis, and due to traumatic effects. Most patients have an asymptomatic course

© Зотиков А.Е., Адырхаев З.А., Соловьева А.М., 2021

of the disease. Literature data suggest slow growth of aneurysms, and their progression is associated with arterial hypertension, absence of wall calcification and pregnancy in young women. The aim of surgical treatment is to prevent aneurysm rupture, eliminate the risk of renal parenchyma embolism and correct arterial hypertension. Most authors believe that surgical treatment is indicated for asymptomatic course of the disease when the aneurysm is over 20 mm in diameter, aneurysm growth is over 5 mm within a year, arterial hypertension resistant to drug therapy, renal artery dissection and aneurysm presence in women of childbearing age. There are a number of surgical and endovascular techniques to restore renal blood flow. Both open and endovascular interventions are used for renal artery trunk surgery. For aneurysms of the renal artery branches, aortorenal shunting by autovenous or internal iliac artery as well as extracorporeal surgeries are more often used. The use of endografts is most appropriate forlocalization of aneurysms in the renal artery trunk, while embolization with microspirals and glue is most effective for saccular aneurysms. The embolization technique can cause embolization of the renal parenchyma itself as a potential complication, which aggravates arterial hypertension. The authors present theliterature and their own data on various techniques to restore the renal blood flow. Up to 80-90% of the operated kidneys can be saved in thelong term. Reconstructive surgery reduces thelevel of arterial pressure and reduces the number of antihypertensive drugs used and the need for renal replacement therapy.

Keywords: vasorenal hypertension, atherosclerotic stenosis of the renal artery, fibromuscular dysplasia, embolization of renal artery aneurysm, *in situ* surgery, *ex vivo* surgery, aortorenal shunting

For citation: Zotikov A.E., Adyrkhaev Z.A., Solovyova A.M. Renal artery aneurysms. *Aterotromboz = Atherothrombosis*. 2021;11(1):164–174. https://doi.org/10.21518/2307-1109-2021-11-1-164-174.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Аневризмы почечных артерий (АПА) относятся к весьма редким заболеваниям и зачастую диагностируются случайно при обследовании по поводу других болезней. В большинстве сосудистых центров опыт лечения таких пациентов невелик и ограничивается единичными наблюдениями.

Впервые в мире АПА была описана в 1770 г. D.L. Roupe, который сообщил о разрыве АПА у моряка, внезапно скончавшегося на корабле при падении на правый бок. На аутопсии была выявлена большая ложная АПА с разрывом [1]. К 1959 г. B.R. Harrow и J.A. Sloane собрали в литературе 100 случаев АПА, из которых в 14 имелся разрыв аневризмы [2]. С внедрением высокоточных методов мультиспиральной компьютерной томографии и магнитно-резонансной ангиографии частота обнаружения АПА резко возросла.

По данным аутопсии АПА встречается в популяции с частотой от 1 : 10 000 до 1 : 1 000 [3, 4]. В то же время при обследовании пациентов с различными поражениями сосудов АПА встречается в 0,12% случаев. При диагностическом поиске заболеваний органов брюшной полости и забрюшинного пространства во время проведения компьютерной томографии (КТ) частота их обнаружения резко увеличивается и приближается к 1%. Пик заболеваемости АПА приходится на возраст от 40 до 60 лет [5, 6].

Наиболее используемой в России является классификация, предложенная Ю.В. Беловым и др. в 2003 г. и модифицированная ими в 2007 г. [7, 8]. В ней АПА разделены по форме, локализации, этиологии, структуре стенки, сочетанию с другой патологией. Десятилетний совокупный опыт 16 крупнейших клиник США показал особенности локализации и течения АПА [9]. В 61% случаев они располагались справа. Излюбленной локализацией была бифуркация почечных артерий. В подавляющем большинстве наблюдались мешотчатые аневризмы – 87%, в 56% случаев аневризмы были кальцинированы. Билатеральное расположение аневризм встречалось значительно реже – лишь в 4% случаев. Сопутствующие аневризмы были выявлены в 14% случаев, преимущественно это были аневризмы брюшной аорты (5%) и селезеночной артерии (3%). Артериальная гипертензия была выявлена в 82% случаев [9].

J. Stanley et al. основными причинами АПА считают атеросклеротический процесс и дегенеративные заболевания в стенке артерии [10]. У пожилых больных атеросклероз преобладает в структуре АПА. У пациентов молодого возраста, по мнению W.K. Lew, дегенеративные изменения соединительной ткани наиболее часто обусловлены фибромышечной дисплазией и синдромом Элерса – Данлоса [11]. Ложные АПА возникают в результате тупой или проникающей травмы, более редкими причинами являются неудачная катетеризация почечной артерии при ангиографии и нефрэктомия. Стенкой ложной АПА является воспаленная фиброзная капсула, при этом вероятность разрыва значительно выше, чем при истинных АПА. В литературе также описаны случаи развития АПА у больных после трансплантации почек [12]. Причинами интраренальных аневризм некоторые авторы считают узелковый периартериит, туберкулез и нейрофиброматоз [11, 13, 14].

Около 70% пациентов с поставленным диагнозом АПА не имеют какой-либо четкой клинической симптоматики. Чаще АПА выявляют при обследовании по поводу других заболеваний [15]. По данным многоцентрового исследования J.Q. Klausner et al., включавшего 865 АПА, средний возраст на момент диагностики заболевания составил 61 ± 13 лет (диапазон 12–99 лет), наиболее часто заболевание диагностировалось у женщин (соотношение мужчин и женщин 1 : 2). Большинство пациентов (75%) не имело ярко выраженной симптоматики, а аневризмы были выявлены случайно, только 25% пациентов имели клинику, связанную с АПА. К проявлениям АПА относились трудно контролируемая артериальная гипертензия (10%), боль в боку (6%) и в животе (2%), гематурия (4%), инфаркт почки (до 10%) [9].

Примерно 60–70% больных имеют артериальную гипертензию, причинами которой являются возникновение турбулентного кровотока непосредственно в полости самой аневризмы, эмболизация дистального артериального русла из аневризмы и сдавление или перегиб ветвей почечной артерии [6, 10, 16]. Лишь 23% пациентов имеют реноваскулярную причину артериальной гипертензии [3].

Наиболее грозным осложнением АПА является ее разрыв, который наблюдается примерно в 3% случаев. Проявлением разрыва АПА является боль в животе, синкопальное состояние, вздутие живота, наличие пульсирующей массы, выявляемой при пальпации почек. Интрапаренхиматозные аневризмы могут разрываться в чашечки, что проявляется микро- или макрогематурией. Основными вопросами, стоящими перед специалистами УЗИ- и КТ-диагностики при исследовании пациента с АПА, являются:

- ее размер;
- локализация (*рис. 1*);
- вовлеченность в процесс сегментарных ветвей;
- состояние стенок и просвета аневризмы: наличие кальцификации и тромботических масс;
- состояние ствола почечной артерии: наличие стенотических изменений и их локализация (атеросклеротический генез при локализации в области устья, фибромышечная дисплазия в средней или дистальной частях ствола);
- наличие гидронефроза почки, обусловленного сдавлением аневризмой;
- состояние внутрипочечного кровотока и выявление возможного наличия сочетанных аневризм;
- тщательное исследование контрлатеральной почечной артерии и внутрипочечного кровотока контрлатеральной почки для исключения наличия двусторонней локализации аневризм и наличия стенозирующих поражений.

Ультразвуковая диагностика АПА при ее локализации в области ствола почечной артерии не вызывает значительных трудностей. Существенно сложнее диагностировать АПА, если она локализуется в области деления на сегментарные ветви или в субсегментарных артериях.

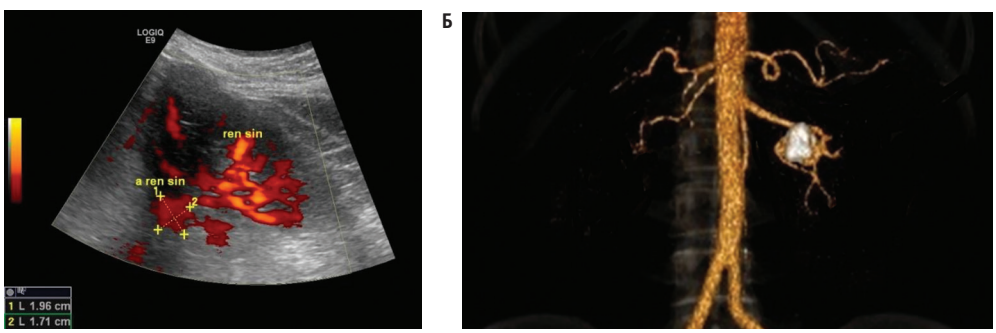
Истинные темпы роста АПА до настоящего времени остаются не ясными. Последним наиболее крупным исследованием, в котором определялся темп роста аневризм, было многоцентровое исследование, охватившее десятилетний период, результаты которого были опубликованы в 2015 г. Общее количество наблюдений включало 760 пациентов, у которых имелись 865 АПА [5]. Так, по данным авторов, общая скорость роста 454 аневризм составила 0,086 ± 0,08 см/год. Большинство АПА (293 аневризмы) не росли в течение всего периода наблюдения, что приближало медиану роста аневризм к уровню 0 см/год [9]. Аневризмы > 2 см показали скорость роста 0,2 см/год в течение 2,1 лет, что не отличалось от роста аневризм ⩽ 2 см (p = 0,083).

Не было показано статистически достоверных различий в темпе роста аневризм в зависимости от морфологии и кальцификации [17]. Эти данные перекликаются с результатами E.J. Wayne et al., опубликованными в 2014 г., которые также отметили чрезвычайно низкую скорость роста АПА – менее 1 мм/год [18]. В другом исследовании при четырехлетнем наблюдении за 83 неоперированными больными с АПА авторы не встретили случаев разрывов [5]. В то же время A. Duprey et al. (2016) отметили существенно более быстрый рост аневризм [19]. Дискутируется вопрос о более низкой частоте разрыва кальцинированных аневризм [20–22].

Большинство авторов едины во мнении, что беременность является фактором риска разрыва АПА [23–25]. С 1987 по 2015 г. в англоязычной литературе опубликовано 27 работ, в которых описываются 34 разрыва АПА [19]. G. Augustin et al., проведя метаанализ разрывов АПА во время беременности с 1926 по 2017 г., выявили и опубликовали 53 наблюдения [26]. Большинство разрывов (63%) возникали в третьем триместре.

Целью хирургического лечения АПА являются профилактика разрыва и диссекции аневризмы, а также устранение риска тромботических и эмболических осложнений. В литературе частота разрыва аневризмы колеблется от 0 до 14%. Большинство исследователей считает, что частота разрыва не превышает 3–5%. P.K. Henke et al., обладающие опытом хирургического лечения

РИСУНОК 1. Бифуркационная аневризма левой почечной артерии с переходом на нижнеполюсную ветвь
FIGURE 1. Bifurcation aneurysm of the left renal artery with transition to the inferior pole branch



А – УЗ-изображение в режиме энергии отраженного допплеровского сигнала бифуркационной аневризмы с переходом на нижнеполюсную ветвь
Б – КТ-ангиография брюшной аорты и ее ветвей, 3D-реконструкция. Кальцинированная аневризма левой почечной артерии с переходом на нижнеполюсную ветвь

Примечание. Все фотографии из личного архива авторов.

168 пациентов с 252 АПА, встретились в трех случаях с разрывами аневризм. Последние публикации свидетельствуют о менее агрессивном подходе к лечению АПА. Так, в рекомендациях по лечению АПА авторы советуют оперировать асимптомных больных при аневризмах более 3 см [27]. Тем не менее на сегодняшний день большинство авторов предлагают оперировать больных с диаметром АПА более 2 см [5, 28–31]. Показаниями для хирургического лечения являются:

- разрыв аневризмы;
- ложная аневризма независимо от размера;
- аневризма более 2 см при асимптомном течении;
- аневризма любого размера при следующих симптомах: резистентная артериальная гипертензия к трехкомпонентной терапии, гематурия, боль в животе или пояснице;
- аневризма у женщин детородного возраста;
- рост аневризмы более 5 мм в течение года;
- аневризма в сочетании с диссекцией почечной артерии.

Нами были оперированы 34 пациента, у которых в 30 случаях были выполнены открытые операции.

СТРАТЕГИЯ ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ

На данный момент проведен целый ряд как открытых, так и эндоваскулярных вмешательств. Открытые операция включают экстра- и интракорпоральные реконструкции без холодовой защиты почек или с ней.

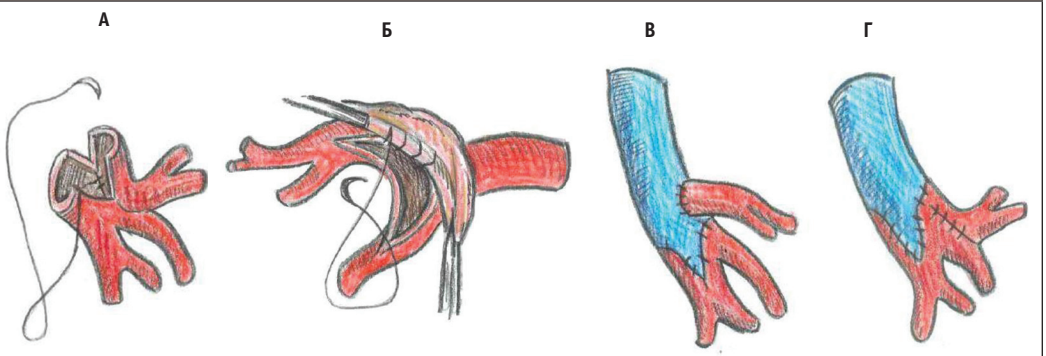
По данным Мичиганского университета аневризма ствола встречается в 60% случаях [32]. При этом типе поражения наиболее часто используется протезирование почечной артерии. Около трети всех операций по поводу аневризмы основного ствола почечной артерии выполняются путем резекции мешотчатой аневризмы. При аневризмах с узкой шейкой используются методики прямого шва, в то время как при аневризмах с широкой шейкой чаще используется пластика аутовеной или протезом [5, 15]. Альтернативой открытых операций при локализации аневризм в стволе почечной артерии является эндопротезирование почечной артерии с выключением кровотока в полости аневризмы.

При локализации аневризмы в области бифуркации наложение первичного шва может быть затруднено. В этих случаях нередко используется наложение заплаты. При невозможности наложения первичного шва или пластики заплатой выполняют протезирование – как аутовенозное, так и с использованием искусственных протезов. Дистальный анастомоз формируют по типу «конец в конец» с основным стволом артерии или ее ветвью. При наложении анастомоза с ветвями почечной артерии и при диаметре артерии менее 4 мм целесообразно использовать аутологичные материалы: аутовену или внутреннюю подвздошную артерию с ее бифуркацией [33]. При распространении аневризмы на проксимальные сегменты ветвей иногда прибегают к методике создания общего соустья, после чего накладывают косой анастомоз с протезом.

Идеальным вариантом является создание новой бифуркации после резекции аневризмы одной или обеих ветвей ПА или реимплантация дистальной части ветви почечной артерии в старое устье. Подобная операция выполнима при аневризмах как нижнеполюсной, так и верхнеполюсной артерии. Иногда после резекции крупной аневризмы ветви почечной артерии не представляется возможным сопоставить проксимальный сегмент резецированной артерии с дистальным сегментом оставшейся ветви. В таких случаях целесообразно использовать аутовенозные вставки (*рис. 2*).

Гигантские АПА наблюдаются редко и могут достигать в диаметре 12 см [34–37]. Описаны также случаи гигантской аневризмы у детей [38]. Нередко в этих наблюдениях прибегают к нефрэктомии [39]. Мы также оперировали двух пациентов с гигантскими аневризмами. В обоих

РИСУНОК 2. Варианты резекции аневризмы почечных артерий
FIGURE 2. Resection options for renal artery aneurysms



А – с созданием новой бифуркации; **Б** – вшивание аутовенозной заплаты в область бифуркации почечной артерии; **В** – аутовенозное протезирование ствола почечной артерии с имплантацией с одной из ветвей в аутовену почечной артерии; **Г** – аутовенозное протезирование с новой бифуркацией

Примечание. Все рисунки из личного архива авторов.

случаях нам удалось сохранить почку. Этапы операции представлены на *рис. 3*.

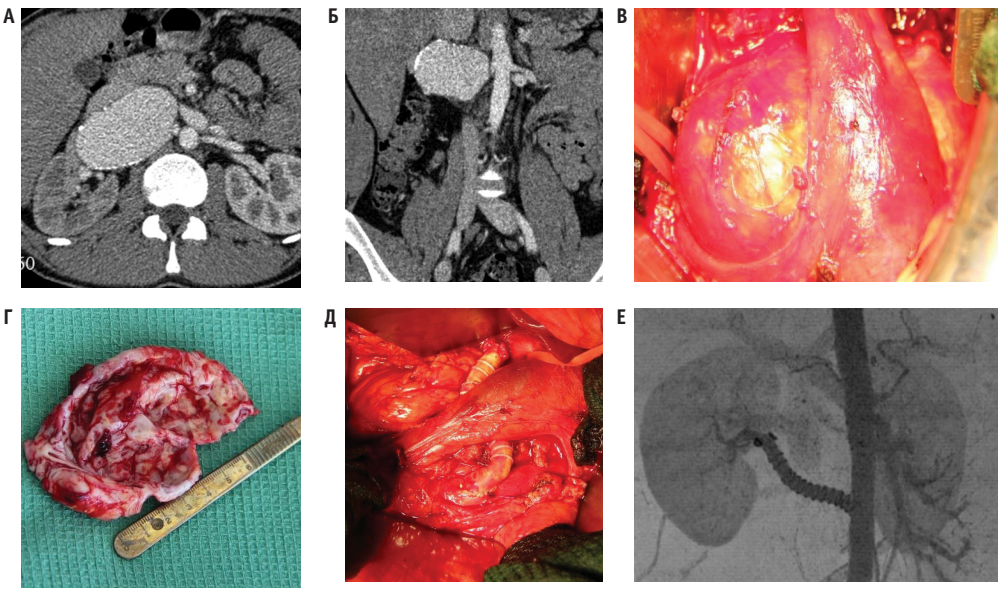
Следует отметить, что при разрывах в значительном количестве случаев приходится прибегать к нефрэктомии, поскольку гипотония и сдавление гематомой приводят к необратимым изменениям почечной паренхимы. Так, P.W. Seo сообщает о двух случаях хирургического лечения разрыва аневризмы почечной артерии, закончившихся нефрэктомией [40]. Мы столкнулись с двумя случаями разрывов аневризм почечной артерии, в обоих были выполнены экстренные реконструктивные экстракорпоральные вмешательства, однако в одном нам пришлось прибегнуть к нефрэктомии.

Альтернативой открытым вмешательствам является использование эндоваскулярной техники [41, 42]. Z. Zhang et al. считает эндоваскулярный способ методом первой линии для лечения аневризм ствола почечной артерии [43]. Эндоваскулярные вмешательства при АПА условно можно разделить на эндопротезирование и эмболизацию микроспиралями и клеем. Относительно недавно стали появляться сообщения об эмболизации аневризм полимером этиленвинила (Оникс), который вводится непосредственно в мешок аневризмы [44].

Однако следует помнить о двух отрицательных моментах при использовании техники эмболизации. Во-первых, в 15% случаев в полости аневризмы остается персистирующий/резидуальный кровоток. Во-вторых, вследствие эмболизации почечной паренхимы у значительного количества пациентов после процедуры происходит прогрессирование артериальной гипертензии, требующей более агрессивной антигипертензивной терапии [19].

При расположении аневризм в области ворот почки выполнение эндоваскулярного вмешательства невозможно, а открытая резекция аневризмы *in situ* может быть крайне затруднена ввиду плохой визуализации. На сегодняшний день абсолютным показанием для экстракорпоральных вмешательств являются интраренальные аневризмы. Большинство авторов также считают экстракорпоральную хирургию более предпочтительной при наличии аневризм двух и более ветвей почечной артерии.

РИСУНОК 3. Гигантская аневризма правой почечной артерии у пациента С., 28 лет
FIGURE 3. Giant aneurysm of the right renal artery in patient C., 28 years old



А – КТ-ангиограмма в корональной проекции; **Б** – КТ-ангиограмма в сагиттальной проекции; **В** – гигантская аневризмы почечной артерии, расположенная под нижней полой веной; **Г** – резецированный аневризматический мешок; **Д** – аортопочечный протез, проведенный под нижней полой веной; **Е** – КТ-ангиограмма, аортопочечный протез полностью проходим.

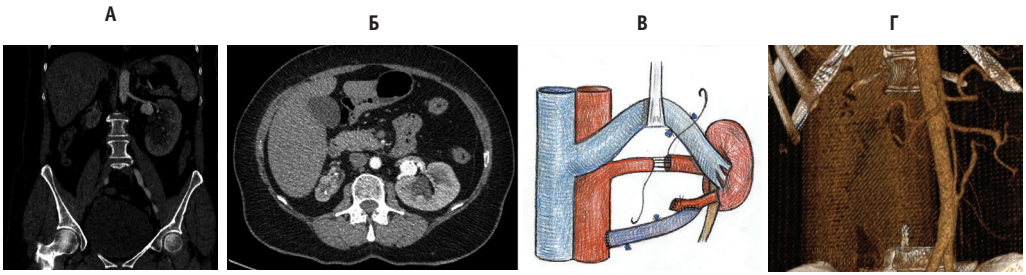
Примечание. Все фотографии из личного архива авторов.

S.W. Ham et al. в ретроспективном исследовании за 25-летний период сообщают о 24 операциях с ортотопической аутотрансплантацией почки [45]. A. Laser et al. приводят результаты 14 подобных операций [46]. A. Duprey et al. приводят наибольший опыт экстракорпоральных вмешательств при аневризмах ветвей ПА, составляющий 67 операций [19]. Тромбозы возникали в послеоперационном периоде в 6 случаях, а первичная проходимость в ближайшем послеоперационном периоде составила 90,8%. При расположении аневризмы в начальных отделах сегментарных артерий могут выполняться операции как *in situ*, так и *ex vivo* (*рис. 4*). Нами у 8 пациентов с аневризмами ветвей почечных артерий выполнено экстракорпоральное вмешательство с аутовенозной пластикой ветвей.

При необходимости реконструкции множественных почечных артерий или ветвей наиболее часто выполняются раздельное протезирование ветвей или реимплантация сегментарной артерии в основной ствол почечной артерии.

Результаты открытых и эндоваскулярных вмешательств обсуждаются в литературе и остаются противоречивыми. В среднем летальность колеблется от 1 до 5,8% [28, 47, 48]. S.J. Hislop et al. на основании данных штата Нью-Йорк в период с 2000 по 2006 г. в ретроспективном анализе 215 пациентов, подвергнутых хирургическому и эндоваскулярному лечению, выявили более низкую частоту летальности у больных после

РИСУНОК 4. Компьютерная томографическая ангиография до и после оперативного лечения пациентки Р., 58 лет, с аневризмой бифуркации левой почечной артерии с переходом на нижнеполюсную ветвь
FIGURE 4. Computed tomography angiogram before and after surgical treatment of patient R., 58 years old with bifurcation aneurysm of the left renal artery with transition to the inferior pole branch



А – компьютерная томографическая ангиография единственной функционирующей левой почечной артерии; **Б** – аксиальная проекция; **В** – схема операции: резекция аневризмы единственной функционирующей почечной артерии с раздельным восстановлением верхней и протезированием нижней ветви; **Г** – компьютерная томографическая ангиография через 3 года после операции.

Примечание. Все рисунки из личного архива авторов.

эндоваскулярного лечения (1,1%) по сравнению с открытой операцией (3,2%) [47]. В то же время крупнейший анализ результатов лечения АПА в США, проведенный за 23 года и включающий в себя 2 709 процедур, показал статистически достоверное двукратное превышение летальности у больных после эндоваскулярного лечения (1,8%) по сравнению с открытыми вмешательствами (0,9%). Число послеоперационных осложнений статистически достоверно не различалось в обоих группах и составило 12,4% при открытых операциях и 10,4% – при эндоваскулярных вмешательствах. Однако эндоваскулярные методы несли в себе больший риск технически ассоциированных осложнений, таких как: кровотечения, диссекцию почечной артерии, миграцию эмболов и постэмболизационный синдром [28].

M. Duran et al. (2017) приводят данные о 80 пациентах, которым были выполнены операции по поводу 88 АПА [29]. Всем пациентам была произведена резекция аневризмы с наложением прямого шва. Первичная проходимость составила 90%. Простота методов позволяет рекомендовать эту методику при реконструкции ствола и аневризм ветвей первого порядка [31]. Отдаленная проходимость в среднем составляет около 90% в зависимости от локализации аневризм и характера операции. По данным P.K. Henke (2001), основанным на опыте лечения 252 АПА, достоверных различий в отдаленной проходимости зоны реконструкции между использованием заплаты и протезированием не было выявлено [27]. По аневризмам ветвей к настоящему времени не существует рандомизированных исследований, сравнивающих операции *ex vivo* и *in situ*. Тем не менее некоторые авторы считают, что отдаленная проходимость выше у больных, подвергнутых экстракорпоральным реконструкциям [19].

В отдаленные сроки от 80 до 95% трансплантатов остаются проходимыми с сохранением функции почки. Литературные данные свидетельствуют, что реконструктивные операции снижают уровень артериального давления и использование антигипертензивных препаратов примерно у 50–60% пациентов [9].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В публикациях последних лет установлено, что скорость роста АПА достаточно медленная. Несмотря на ряд публикаций, свидетельствующих, что при размере АПА менее 3 см риск разрыва невысокий, другие авторы остаются на позиции целесообразности проведения оперативного лечения при аневризмах более 2 см в диаметре. Показаниями к хирургическому лечению также являются устойчивая к трехкомпонентной терапии вазоренальная артериальная гипертензия и аневризмы у женщин детородного возраста. Локализация АПА определяет выбор метода лечения. Аневризмы ствола ПА одинаково хорошо подходят как для открытого, так и для эндоваскулярного методов лечения. Мешотчатые аневризмы могут с успехом быть закрыты клеевыми составами и спиралями. Самыми сложными для хирургического лечения являются аневризмы ворот почки и интрапаренхиматозные аневризмы. При распространении аневризмы на две и более ветви ПА предпочтительно применение экстракорпоральной технологии с фармако-холодовой защитой.

Поступила / Received 05.04.2021
Поступила после рецензирования / Revised 23.04.2021
Принята в печать / Accepted 27.04.2021

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Rouppe D.L. Renal Artery Aneurysm. *Nova Acta Physico-Medica Academiae Caesareae Leopoldino-Carolinae Naturae Curiosorum*. 1770;(4):76.
2. Harrow B.R., Sloane J.A. Aneurysm of Renal Artery: Report of Five Cases. *J Urol*. 1959;81(1):35–40. https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)65963-9.
3. Martin R.S. 3rd, Meacham P.W., Ditesheim J.A., Mulherin J.L. Jr, Edwards W.H. Renal Artery Aneurysm: Selective Treatment for Hypertension and Prevention of Rupture. *J Vasc Surg*. 1989;9(1):26–34. https://doi.org/10.1016/0741-5214(89)90216-4.
4. Charron J., Helanger R., Vauclair R., Leger C., Razavi A. Renal Artery Aneurysm. Polyaneurysmal Lesion of Kidney. *Urology*. 1975;5(1):1–11. https://doi.org/10.1016/0090-4295(75)90291-5.
5. Tham G., Ekelund L., Herrlin K., Lindstedt E.L., Olin T., Bergentz S.E. Renal Artery Aneurysms. Natural History and Prognosis. *Ann Surg*. 1983;197(3):348–352. https://doi.org/10.1097/00000658-198303000-00016.
6. Coleman D.M., Stanley J.C. Renal Artery Aneurysms. J Vasc Surg. 2015;62(3):779–785. https://doi.org/10.1016/j.jvs.2015.05.034.
7. Белов Ю.В., Косенков А.Н., Степаненко А.Б. Хирургическое лечение больных с вазоренальной гипертензией, обусловленной аневризматическим поражением почечных артерий. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2003;9(1):91–101. Режим доступа: http://www.angiolsurgery.org/magazine/2003/1/12.htm.
Belov Yu.V., Kosenkov A.N., Stepanenko A.B. Surgical Treatment of Patients with Vasorenal Hypertension Caused by Aneurysmal Lesions of the Renal Arteries. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya = Angiology and Vascular Surgery*. 2003;9(1):91–101. (In Russ.) Available at: http://www.angiolsurgery.org/magazine/2003/1/12.htm.
8. Белов Ю.В., Степаненко А.Б., Косенков А.Н. *Хирургия вазоренальной гипертензии*. М.: Медицинское информационное агентство; 2007. 264 с.
Belov Yu.V., Stepanenko A.B., Kosenkov A.N. *Renovascular Hypertension Surgery*. Moscow: Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo; 2007. 264 p. (In Russ.).
9. Klausner J.Q., Harlander-Locke M.P., Plotnik A.N., Lehrman E., DeRubertis B. G., Lawrence P.F. Current Treatment of Renal Artery Aneurysms May Be Too Aggressive. *J Vasc Surg*. 2014;59(5):1356–1361. https://doi.org/10.1016/j.jvs.2013.11.062.
10. Stanley J.C., Rhodes E.L., Gewertz B.L., Chang C.Y., Walter J.F., Fry W.J. Renal Artery Aneurysms. Significance of Macroaneurysms Exclusive of Dissections and Fibrodysplastic Mural Dilations. *Arch Surg*. 1975;110(11):1327–1333. https://doi.org/10.1001/archsurg.1975.01360170067009.
11. Witz M., Lehmann J.M. Aneurysmal Arterial Disease in a Patient with Ehlers-Danlos Syndrome. Case Report and Literature Review. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 1997;38(2):161–163. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9201128.
12. Busato C.R., de Lima Utrabo C.A., de Sousa W.F., Zanetti Gomes R., Hosoume J.K., Hoeldtke E. et al. Renal Artery Aneurysm in a Transplanted Kidney: *ex vivo* Graft Repair and Reimplantation. *J Vasc Bras*.

2009;8(1):89–91. (In Portuguese) https://doi.org/10.1590/S1677-54492009000100013.
13. Smith J.N., Hinman F.Jr. Intrarenal Arterial Aneurysms. *J Urol.* 1967;97(6):990–996. https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)63161-6.
14. Han M., Criado E. Renal Artery Stenosis and Aneurysms Associated with Neurofibromatosis. *J Vasc Surg.* 2005;41(3):539–543. https://doi.org/10.1016/j.jvs.2004.12.021.
15. Lumsden A.B., Salam T.A., Walton K.G. Renal Artery Aneurysm: A Report of 28 Cases. *Cardiovasc Surg.* 1996;4(2):185–189. https://doi.org/10.1016/0967-2109(96)82312-x.
16. English W.P., Pearce J.D., Craven T.E., Wilson D.B., Edwards M.S., Ayerdi J. et al. Surgical Management of Renal Artery Aneurysms. *J Vasc Surg.* 2004;40(1):53–60. https://doi.org/10.1016/j.jvs.2004.03.024.
17. Wayne E.J., Edwards M.S., Stafford J.M., Hansen K.J., Corriere M.A. Anatomic Characteristics and Natural History of Renal Artery Aneurysms during Longitudinal Imaging Surveillance. *J Vasc Surg.* 2014;60(2):448–452. https://doi.org/10.1016/j.jvs.2014.03.006.
18. Klausner J.Q., Lawrence P.F., Harlander-Locke M.P., Coleman D.M., Stanley J.C., Fujimura N. The Contemporary Management of Renal Artery Aneurysms. *J Vasc Surg.* 2015;61(4):978–984. https://doi.org/10.1016/j.jvs.2014.10.107.
19. Duprey A., Chavent B., Meyer-Bisch V., Varin T., Albertini J.N., Favre J.P. et al. Editor's Choice – Ex vivo Renal Artery Repair with Kidney Autotransplantation for Renal Artery Branch Aneurysms: Long-Term Results of Sixty-Seven Procedures. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2016;51(6):872–879. https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2016.02.017.
20. Henriksson C., Björkerud S., Nilson A.E., Pettersson S. Natural History of Renal Artery Aneurysm Elucidated by Repeated Angiography and Pathoanatomical Studies. *Eur Urol.* 1985;11(4):244–248. https://doi.org/10.1159/000472506.
21. Seppala F.E., Levey J. Renal Artery Aneurysm: Case Report of a Ruptured Calcified Renal Artery Aneurysm. *Am Surg.* 1982;48(1):42–44. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7065553.
22. Hidai H., Kinoshita Y., Murayama T., Miyai K., Matsumoto A., Ide K., Sato S. Rupture of Renal Artery Aneurysm. *Eur Urol.* 1985;11(4):249–253. https://doi.org/10.1159/000472507.
23. De Wilde V., Devue K., Vandenbroucke F., Breucq C., De Maeseneer M., De Mey J. Rupture of Renal Artery Aneurysm into the Renal Pelvis, Clinically Mimicking Renal Colic: Diagnosis with Multidetector CT. *Br J Radiol.* 2007;80(959):e262-e264. https://doi.org/10.1259/bjr/36343011.
24. Cohen J.R., Shamash F.S. Ruptured Renal Artery Aneurysms during Pregnancy. *J Vasc Surg.* 1987;6(1):51–59. https://doi.org/10.1067/mva.1987.avs0060051.
25. Fraser G.E., Poncia H. Spontaneous Renal Artery Aneurysm Rupture: An Unusual Cause of Abdominal Pain and Syncope. *Emerg Med J.* 2009;26(8):619–620. https://doi.org/10.1136/emj.2008.068338.
26. Augustin G., Kulis T., Kello N., Ivkovic V. Ruptured Renal Artery Aneurysm in Pregnancy and Puerperium: Literature Review of 53 Cases. *Arch Gynecol Obstet.* 2019;299(4):923–931. https://doi.org/10.1007/s00404-019-05087-y.
27. Henke P.K., Cardneau J.D., Welling T.H. 3rd, Upchurch G.R. Jr, Wakefield T.W., Jacobs L.A. et al. Renal Artery Aneurysms: A 35-Year Clinical Experience with 252 Aneurysms in 168 Patients. *Ann Surg.* 2001;234(4):454–462. https://doi.org/10.1097/00000658-200110000-00005.
28. Buck D.B., Curran T., McCallum J. C., Darling J., Mamtani R., van Herwaarden J.A. et al. Management and Outcomes of Isolated Renal Artery Aneurysms in the Endovascular Era. *J Vasc Surg.* 2016;63(1):77–81. https://doi.org/10.1016/j.jvs.2015.07.094.
29. Duran M., Hausmann D.F., Grabitz K., Schelzig H., Simon F., Sagban T.A. Reconstruction for Renal Artery Aneurysms Using the Tailoring Technique. *J Vasc Surg.* 2017;65(2):438–443. https://doi.org/10.1016/j.jvs.2016.07.113.
30. Forgacs B., Augustine T. Renal Autotransplant in Patients with Complex Hilar Renal Artery Aneurysms. *Exp Clin Transplant.* 2013;11(5):450–453. https://doi.org/10.6002/ect.2012.0230.
31. Jibiki M., Inoue Y., Kudo T., Toyofuku T. Surgical Procedures for Renal Artery Aneurysms. *Ann Vasc Dis.* 2012;5(2):157–160. https://doi.org/10.3400/avd.oa.11.00055.
32. Chaer R.A., Abularrage C.J., Coleman D.M., Eslami M.H., Kashyap V.S., Rockman C., Murad M.H. The Society for Vascular Surgery Clinical Practice Guidelines on the Management of Visceral Aneurysms. *J Vasc Surg.* 2020;72(1S):3S-39S. https://doi.org/10.1016/j.jvs.2020.01.039.
33. Murray S.P., Kent C., Salvatierra O., Stoney R.J. Complex Branch Renovascular Disease: Management Options and Late Results. *J Vasc Surg.* 1994;20(3):338–345. https://doi.org/10.1016/0741-5214(94)90131-7.
34. Archimbaud J.P., Calcat P., Gelet A., Gamondes J.P., Vaiton J., Banssillon V. et al. Giant renal artery aneurysm of a solitary kidney. Repair by extracorporeal surgery followed by autotransplantation. Recovery with 1-year follow-up. *Chirurgie.* 1975;101(6):408–404. (In French) Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1233005.

35. Kurokawa K., Takahashi H., Ichinose Y., Kobayashi D., Nishikawa K., Suzuki M. et al. Rupture of a Giant Renal Artery Aneurysm: Report of a Case. *Hinyokika Kiyo*. 1993;39(5):455–458. Available at: https://repository.kulib.kyoto-u.ac.jp/dspace/handle/2433/117842.
36. Forbes T.L., Abraham C.Z., Pudupakkam S. Repair of ruptured Giant Renal Artery Aneurysm with Kidney Salvage. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2001;22(3):278–279. https://doi.org/10.1053/ejvs.2001.1449.
37. Chiesa R., Melissano G., Castellano R. Giant Renal Artery Aneurysm. *J Vasc Surg*. 2004;40(6):1245. https://doi.org/10.1016/j.jvs.2004.01.026.
38. Nomura Y., Mizoguchi H., Sakamoto S., Ogata J. Giant Renal Artery Aneurysm in a Child. *Eur Urol*. 1982;8(6):331–333. https://doi.org/10.1159/000473550.
39. Ramdass M.J. Giant Renal Artery Aneurysms: Decision-Making Dilemmas. *Case Rep Vasc Med*. 2013;390928. https://doi.org/10.1155/2013/390928.
40. Seo P.W. Surgical Treatment of Ruptured Renal Artery Aneurysm: A Report of 2 Cases. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013;46(6):467–470. https://doi.org/10.5090/kjtcs.2013.46.6.467.
41. Bui B.T., Oliva V.L., Leclerc G., Courteau M., Harel C., Plante R. et al. Renal Artery Aneurysm: Treatment with Percutaneous Placement of a Stent-Graft. *Radiology*. 1995;195(1):181–182. https://doi.org/10.1148/radiology.195.1.7892464.
42. Sultan S., Basuoniy Alawy M., Flaherty R., Kavanagh E.P., Elsherif M., Elhelali A. et al. Endovascular Management of Renal Artery Aneurysms Using the Multilayer Flow Modulator. *Open Heart*. 2016;3(1):e000320. https://doi.org/10.1136/openhrt-2015-000320.
43. Zhang Z., Yang M., Song L., Tong X., Zou Y. Endovascular Treatment of Renal Artery Aneurysms and Renal Arteriovenous Fistulas. *J Vasc Surg*. 2013;57(3):765–770. https://doi.org/10.1016/j.jvs.2012.09.042.
44. Lupattelli T., Abubacker Z., Morgan R., Belli A.M. Embolization of a Renal Artery Aneurysm Using Ethylene Vinyl Alcohol Copolymer (Onyx). *J Endovasc Ther*. 2003;10(2):366–370. https://doi.org/10.1177/152660280301000232.
45. Ham S.W., Weaver F.A. Ex vivo Renal Artery Reconstruction for Complex Renal Artery Disease. *J Vasc Surg*. 2014;60(1):143–150. https://doi.org/10.1016/j.jvs.2014.01.061.
46. Laser A., Flinn W.R., Benjamin M.E. Ex vivo Repair of Renal Artery Aneurysms. *J Vasc Surg*. 2015;62(3):606–609. https://doi.org/10.1016/j.jvs.2015.03.070.
47. Hislop S.J., Patel S.A., Abt P.L., Singh M.J., Illig K.A. Therapy of Renal Artery Aneurysms in New York State: Outcomes of Patients Undergoing Open and Endovascular Repair. *Ann Vasc Surg*. 2009;23(2):194–200. https://doi.org/10.1016/j.avsg.2008.10.002.
48. Benjamin M.E., Dean R.H. Techniques in Renal Artery Reconstruction: Part II. *Ann Vasc Surg*. 1996;10(4):409–404. https://doi.org/10.1007/BF02286789.

Информация об авторах:
Зотиков Андрей Евгеньевич, д.м.н., профессор, чл.-корр. Российской академии наук, главный научный сотрудник отделения сосудистой хирургии, Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27; aezotikov@gmail.com
Адырхаев Заурбек Ахсарбекович, к.м.н., врач – сердечно-сосудистый хирург отделения сосудистой хирургии, Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27; доцент кафедры ангиологии, сердечно-сосудистой, эндоваскулярной хирургии и аритмологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; adyrkhaev@gmail.com
Соловьева Арина Михайловна, студентка 6-го курса, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова; 119991, Россия, Москва, ул. Б. Пироговская, д. 2, стр. 4; drozdovaalena13@gmail.com

Information about the authors:
Andrey E. Zotikov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corr. Member RAS, Chief Researcher of the Department of Vascular Surgery, Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia; aezotikov@gmail.com
Zaurbek A. Adyrkhaev, Cand. Sci. (Med.), Cardiovascular Surgeon of the Department of Vascular Surgery, Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia; Associate Professor of the Department of Angiology, Cardiovascular, Endovascular Surgery and Arrhythmology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; adyrkhaev@gmail.com
Arina M. Solovieva, 6th Year Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 2, Bldg. 4, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; drozdovaalena13@gmail.com