

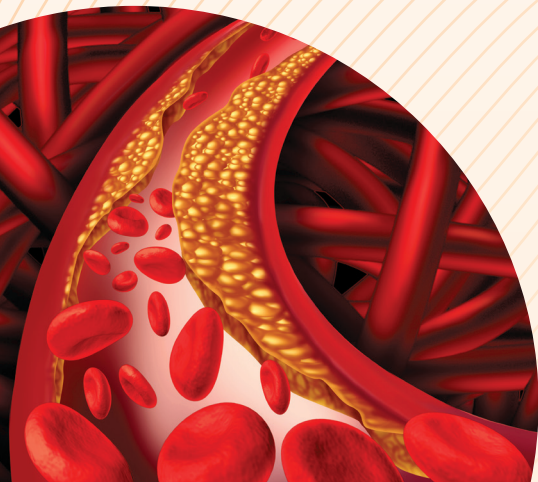
Том 13, №1, 2023 / Vol. 13, No. 1, 2023

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

АТЕРОТРОМБОЗ

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

ATHEROTHROMBOSIS • ATERTROMBOZ



НАЦИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО ПО АТЕРОТРОМБОЗУ: WWW.NOAT.RU

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 НИИЦ кардиологии
(Москва, Россия)

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:
105082, Россия, Москва, ул. Бакунинская,
д. 71, стр. 10
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.
Печать: ООО ПК «Фонтеграфика»
Адрес: 127051, Россия, Москва,
ул. Трубная, д. 29, стр. 4.
Дата выхода в свет: 30.06.2023.
Тираж: 12 000 экз.

©Атеротромбоз, 2023

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:

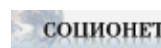
- повышение научной и практической квалификации врачей-кардиологов, терапевтов, неврологов и сердечно-сосудистых хирургов;
- обеспечение публикации результатов оригинальных исследований в области диагностики и лечения заболеваний, сопровождающихся развитием атеротромбоза;
- обмен практическим опытом 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. Явелев. С 2019 года главным редактором журнала является профессор Е.П. Панченко, заместителем – профессор И.С. Явелев.

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 тромбозомилии», «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:



ATHEROTHROMBOSIS¹⁶⁺ ATEROTROMBOZ

SPECIALIZED MEDICAL JOURNAL

Founder and publisher:

REMEDIIUM GROUP LLC
remedium@remedium.ru

Editor in Chief

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

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:

71, Bldg. 10, Bakuninskaya St.,
Moscow, 105082, 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 №ФЦ77–50962 of August 27, 2012.

Printing house PK "Fontgrafika" LLC:

29, Bldg. 4, Trubnaya St., Moscow, 127051, Russia.

The Issue was sent to the printer: 30.06.2023.

Circulation: 12,000 copies

©Atherothrombosis, 2023

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:



АТЕРОТРОМБОЗ

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

ATHEROTHROMBOSIS • ATEROTROMBOZ

SPECIALIZED MEDICAL JOURNAL

Главный редактор

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

Заместитель главного редактора

Явелов Игорь Семенович – д.м.н., руководитель отдела фундаментальных и клинических проблем тромбоза при неинфекционных заболеваниях, НМИЦ терапии и профилактической медицины (Москва, Россия)

Редакционная коллегия

Аракелян Валерий Сергеевич – д.м.н., профессор, заведующий отделением хирургии артериальной патологии НМИЦ сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева (Москва, Россия)

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)

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 (HVTBP) 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)

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)

Папан 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, Лечение-реабилитационный центр Минздрава России (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.), Head of Department, Department of Fundamental and Clinical Problems of Thrombosis in Non-communicable Diseases, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine (Moscow, Russia)

Editorial review board

Valeriy S. Arakelyan – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Surgery of Arterial Pathology, Bakulev National Research Center for Cardiovascular Surgery (Moscow, Russia)

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)

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., 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 (HVTBP) and Associate Head of Cardiovascular Life Sciences Section at Brigham and Women's Hospital in Boston, Massachusetts, USA (USA)

Tatyana 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 (St 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. Zateishnikov – 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 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 Cardiology 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)

Andrei V. Fonyakin – Dr. Sci. (Med.), Professor, Leading Researcher, Head of the Laboratory of Cardioneurology, Scientific Center of Neurology RAS (Moscow, Russia)

АТЕРОТРОМБОЗ

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

Панченко Е.П.

Эффективность и безопасность апиксабана: что изменилось за 12 лет его использования в реальной клинической практике? 8

Явелов И.С.

Место ацетилсалициловой кислоты в лечении заболеваний, вызванных атеросклерозом 23

ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ

Кропачева Е.С., Панченко Е.П.

Место дабигатрана в лечении больных фибрилляцией предсердий в свете современных рекомендаций 36

Староверова А.И., Кропачева Е.С., Добровольский А.Б., Титаева Е.В., Панченко Е.П.

Необходимость определения остаточных концентраций прямых оральных антикоагулянтов у больных фибрилляцией предсердий, подвергнутых транскатетерной имплантации аортального клапана 46

ОСТРЫЙ ИНФАРКТ МИОКАРДА

Стукалова О.В., Шалагинова Ю.О., Шахнович Р.М., Комарова А.Г., Ляхова Н.Л., Терновой С.К., Староверов И.И.

Особенности характеристик миокарда пациентов с острым инфарктом миокарда

с подъемом сегмента ST и сахарным диабетом по данным магнитно-резонансной томографии сердца с контрастированием 58

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Нурхаметова А.А., Имаев Т.Э., Комлев А.Е., Курбанов С.К., Агеев Ф.Т., Лепилин П.М., Колегаев А.С., Акчурин Р.С.

Риск развития кровотечений, требующих гемотрансфузии, после транскатетерной имплантации аортального клапана у пациентов с сопутствующей ишемической болезнью сердца 74

Аракелян В.С., Черных Н.А., Папиташвили В.Г., Букацелло Р.Г.

Выбор тактики хирургического лечения аневризмы брюшного отдела аорты у октогерианцев 85

Кирилова В.С., Стукалова О.В., Апарина О.П., Майков Е.Б.

Взаимосвязь структурных изменений миокарда левого предсердия и эффективности криоабляции при персистирующей фибрилляции предсердий 93

ATHEROTHROMBOSIS ATEROTROMBOZ

SPECIALIZED MEDICAL JOURNAL

ANTITHROMBOTIC THERAPY

Panchenko E.P.

*The efficacy and safety of apixaban:
what has changed in 12 years
of its use in real clinical practice? 8*

Yavelov I.S.

*The role of acetylsalicylic acid in the treatment
of diseases caused by atherosclerosis 23*

ATRIAL FIBRILLATION

Kropacheva E.S., Panchenko E.P.

*The place of dabigatran in the treatment
of patients with atrial fibrillation
in the light of modern recommendations 36*

**Staroverova A.I., Kropacheva E.S.,
Dobrovolsky A.B., Titaeva E.V.,
Panchenko E.P.**

*Need to determine the residual
concentrations of direct oral anticoagulants
in patients with atrial fibrillation
undergoing transcatheter implantation
of the aortic valve..... 46*

ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

**Stukalova O.V., Shalaginova Y.O.,
Shakhnovich R.M., Komarova A.G.,
Lyakhova N.L., Ternovoy S.K., Staroverov I.I.**

*Features of myocardial characteristics of patients
with acute ST-segment elevation myocardial*

*infarction with diabetes mellitus as assessed
by contrast-enhanced cardiac magnetic
resonance imaging 58*

SURGERY

**Nurkhametova A.A., Imaev T.E.,
Komlev A.E., Kurbanov S.K.,
Ageev F.T., Lepilin P.M.,
Kolegaev A.S., Akchurin R.S.**

*Risk of bleeding requiring blood transfusion
after transcatheter implantation
of the aortic valve in patients with
concomitant coronary artery disease..... 74*

**Arakelyan V.S., Chernykh N.A.,
Papitashvili V.G., Bukatsello R.G.**

*The choice of tactics for surgical treatment
of abdominal aortic aneurysm
in octogenarians85*

**Kirilova V.S., Stukalova O.V.,
Aparina O.P., Maykov E.B.**

*Relationship between structural changes
in the myocardium of the left atrium
and the effectiveness of cryoablation
in persistent atrial fibrillation 93*



Эффективность и безопасность апиксабана: что изменилось за 12 лет его использования в реальной клинической практике?

Е.П. Панченко, <https://orcid.org/0000-0002-1174-2574>, lizapanchenko@mail.ru

Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова; 121552, Россия, Москва, ул. Академика Чазова, д. 15а

Резюме

Настоящий обзор рассматривает позиции апиксабана среди других прямых оральных антикоагулянтов у больных фибрилляцией предсердий (ФП) и венозными тромбозами в рандомизированных клинических исследованиях и реальной клинической практике. За время, прошедшее с момента появления апиксабана, появилось множество исследований реальной клинической практики (РКП) и метаанализов. Исследования РКП полностью подтвердили эффективность и безопасность апиксабана. Сейчас мы располагаем данными, что апиксабан одинаково эффективен и безопасен у лиц пожилого и старческого возраста и более молодых пациентов, также у больных со сниженным клиренсом креатинина. Эффективность и безопасность апиксабана подтвердились у пациентов с ФП с наличием заболеваний нескольких сосудистых бассейнов, у больных ФП и стенокардией, включая острый коронарный синдром, леченных путем стентирования коронарных артерий и консервативно. Важным свойством апиксабана является безопасность, прослеживаемая практически во всех исследованиях, позволившая с успехом применить его у лиц, имеющих высокий риск кровотечений, и именно у больных активным раком и венозными тромбозами. Таким образом, исследования реальной клинической практики у больных ФП, включая пожилых и больных старческого возраста, имеющих хроническую болезнь почек, массу сопутствующих заболеваний, а также пациентов с ВТЭО подтвердили результаты рандомизированных клинических исследований, касающихся апиксабана. Препарат выглядит как эффективный и в то же время наиболее безопасный антикоагулянт. Шлейф безопасности, наметившийся у апиксабана во всех РКИ (у больных ФП, ВТЭО, в т. ч. и у больных с активным раком), нашел свое подтверждение и в исследованиях реальной клинической практики, и метаанализах и позволил с успехом применять его у наиболее угрожаемой в отношении кровотечений категории больных.

Ключевые слова: прямые оральные антикоагулянты, кровотечения, инсульт, тромбозы, фибрилляция предсердий, тромбозы глубоких вен и тромбоз легочной артерии, активный рак

Для цитирования: Панченко Е.П. Эффективность и безопасность апиксабана: что изменилось за 12 лет его использования в реальной клинической практике? *Атеротромбоз*. 2023;13(1):8–21. <https://doi.org/10.21518/at2023-007>.

Конфликт интересов: Е.П. Панченко участвует в клинических исследованиях: Pfizer, Bristol-Myers Squibb; Boehringer Ingelheim; SANOFI; AstraZeneca; Daiichi Sankyo Pharma Development; GlaxoSmithKline DMPK; является лектором: SANOFI, Takeda-NYCOMED, Boehringer Ingelheim, Pfizer, Bristol-Myers Squibb, Bayer, Lilly, AstraZeneca, GlaxoSmithKline, MEDICINES, Servier; является членом научного (консультативного) совета: SANOFI, Bayer, Lilly, AstraZeneca; Boehringer Ingelheim, Bayer, Pfizer, Bristol-Myers Squibb; Lilly; Servier.

The efficacy and safety of apixaban: what has changed in 12 years of its use in real clinical practice?

Elizaveta P. Panchenko, <https://orcid.org/0000-0002-1174-2574>, lizapanchenko@mail.ru

National Medical Research Centre of Cardiology named after Academician E.I. Chazov; 15a, Academician Chazov St., Moscow, 121552, Russia

Abstract

This review examines the position of apixaban among other direct oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation (AF) and venous thrombosis in randomized clinical trials and real clinical practice. Since the advent of apixaban, many studies of real clinical practice (RCP) and meta-analyses have appeared. RCP studies have fully confirmed the efficacy and safety of apixaban. Now we have data that apixaban is equally effective and safe in elderly and senile people and younger patients, as well as in patients with reduced creatinine clearance. The efficacy and safety of apixaban has been confirmed in patients with AF with the presence of diseases of several vascular basins, in patients with AF and angina, including acute coronary syndrome, treated by coronary artery stenting and conservatively. An important property of apixaban is safety, which can be traced in almost all studies, which made it possible to successfully apply it in people with a high risk of bleeding, namely in patients with active cancer and venous thrombosis. Thus, RCP studies in patients with AF, including the elderly and senile patients with chronic kidney disease, many concomitant diseases, as well as patients with VTEC,

confirmed the results of randomized clinical trials of apixaban. The drug appears to be an effective and at the same time the safest anticoagulant. The safety image of Apixaban which has become noticeable in all RCTs (in patients with atrial fibrillation, VTEC, including patients with active cancer) was confirmed both in real clinical practice studies and meta-analyses, and allowed it to be successfully used in the category of patients which are at highest risk for bleeding.

Keywords: direct oral anticoagulants, apixaban, bleeding, stroke, thromboembolism, atrial fibrillation, deep vein thrombosis and pulmonary embolism, active cancer

For citation: Panchenko E.P. The efficacy and safety of apixaban: what has changed in 12 years of its use in real clinical practice? *Atherothrombosis*. 2023;13(1):8–21. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/at2023-007>.

Conflict of interest: E.P. Panchenko takes part in the clinical trials of Pfizer, Bristol-Myers Squibb; Boehringer Ingelheim; SANOFI; AstraZeneca; Daiichi Sankyo Pharma Development; GlaxoSmithKline DMPK; is a lecturer at SANOFI, Takeda-NYCOMED, Boehringer Ingelheim, Pfizer, Bristol-Myers Squibb, Bayer, Lilly, AstraZeneca, GlaxoSmithKline, MEDICINES, Servier; and is a member of the academic (advisory) boards of SANOFI, Bayer, Lilly, AstraZeneca; Boehringer Ingelheim, Bayer, Pfizer, Bristol-Myers Squibb; Lilly; Servier.

ВВЕДЕНИЕ

С момента появления апиксабана, эффективность которого была продемонстрирована у больных фибрилляцией предсердий (ФП) и венозными тромбоемболическими осложнениями (ВТЭО) в крупных рандомизированных исследованиях (РКИ), прошло более 10 лет. Результаты РКИ стали основой для обновления клинических рекомендаций и внесения прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК), в их числе и апиксабан, в перечень препаратов, применяемых при ФП и ВТЭО. За время, прошедшее с момента РКИ, появилось большое количество исследований реальной клинической практики (РКП) и метаанализов, в целом полностью подтвердивших результаты РКИ. В связи с тем что к настоящему времени отсутствуют результаты прямых сравнений ПОАК между собой, результаты исследований РКП представляют особую ценность, если они подтверждают результаты РКИ.

ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ

Прямые оральные антикоагулянты (ПОАК) – препараты, данные о преимуществах которых перед варфарином у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) впервые появились в 2009 г. Первым появившимся препаратом был ингибитор тромбина дабигатрана этаксилат [1], спустя два года были опубликованы исследования,

показавшие эффективность ПОАК другой группы: ингибиторов Ха-факторов свертывания крови апиксабана [2] и ривароксабана [3] по сравнению с варфарином при ФП. Результаты упомянутых рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) легли в основу обновления клинических рекомендаций и позволили утвердить приоритетную позицию ПОАК у пациентов с неклапанной ФП.

В табл. 1 представлены основные результаты сравнительных регистрационных исследований трех ПОАК и варфарина у пациентов с фибрилляцией предсердий [1–3].

Основное исследование с апиксабаном у пациентов с ФП, показавшее его преимущества перед варфарином, – ARISTOTLE [2]. Исследование было спланировано по всем правилам РКИ и включило 18 201 больного с неклапанной ФП. Медиана периода наблюдения составила 1,8 года. Следует подчеркнуть, что РФ была второй после США страной по количеству включенных в исследование больных, число которых составило 1 800 человек. Характеристика включенных в исследование больных указывает на то, что это были типичные больные с ФП (31% больных был старше 75 лет, ИИ/ТИА или ТЭ в анамнезе имели 19,5% больных, ХСН – 35,5% включенных в исследование). Средний балл по шкале CHADS₂ составил 2,1.

ТАБЛИЦА 1. Результаты исследований прямых антикоагулянтов у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий по сравнению с варфарином [1–3]**TABLE 1. Results of studies of direct anticoagulants versus warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation [1-3]**

	Инсульт/ТЭ	ИИ/неуточ- ненный	Гемор- рагический инсульт	Большие кровоте- чения	ЖКТ- кровоте- чения	ССС	Смерть от всех причин
Дабигатран 150 мг x 2 р	↓ на 34%	↓ на 24%	↓ на 74%	Статистиче- ские различия отсутствуют	↑ ОР на 50%	↓ОР на 15%	↓ ОР на 12%, P = 0,051
Дабигатран 110 мг x 2 р	Статистиче- ские различия отсутствуют	Статистиче- ские различия отсутствуют	↓ на 69%	↓ на 20%	Статистиче- ские различия отсутствуют	Статистиче- ские различия отсутствуют	Статистиче- ские различия отсутствуют
Риварокса- бан 20 мг x 1 р	Статистиче- ские различия отсутствуют	Статистиче- ские различия отсутствуют	↓ на 40%	Статистиче- ские различия отсутствуют	↑ ОР в 3 раза	Статистиче- ские различия отсутствуют	Статистиче- ские различия отсутствуют, p = 0,09
Апиксабан 5 мг x 2 р	↓ на 21%	Статистиче- ские различия отсутствуют	↓ на 49%	↓ на 31%	Статистиче- ские различия отсутствуют	Статистиче- ские различия отсутствуют	↓ на 11%

Примечание. ↓ – статистически значимое снижение частоты событий по сравнению с пациентами, получавшими варфарин; ИИ – ишемический инсульт; ТЭ – тромбоэмболия; СССР – смерть от сердечно-сосудистых причин.

Частота ПКТ (сумма всех инсультов и тромбоэмболий) составила 1,27% в год в группе апиксабана и 1,60% в год у получавших варфарин (ОР 0,79; 95% ДИ 0,66–0,95, р для «не хуже» < 0,001; р для «лучше» = 0,01).

Частота больших кровотечений по классификации ISTH составила 2,13% в год в группе апиксабана и 3,9% в год в группе варфарина (ОР 0,69; 95% ДИ, 0,60–0,80; P < 0,001). Уменьшение частоты кровотечений в группе апиксабана сказалось на снижении смерти от всех причин, частота которой, соответственно, составила 3,52% и 3,94% (ОР – 0,89; 95% ДИ 0,80–0,99; P = 0,047). Частота одного из самых грозных геморрагических осложнений – геморрагического инсульта была в два раза меньше в группе апиксабана, соответственно, 0,24% в год и 0,47% в год (ОР – 0,51; 95% ДИ 0,35–0,75; P < 0,001).

Таким образом, в РКИ ARISTOTLE апиксабан у пациентов с неклапанной ФП оказался эффективнее варфарина в отношении профилактики инсульта и ТЭ, вызывал меньше кровотечений, что сказалось на уменьшении смерти от всех причин.

Апиксабан является единственным ПОАК, который сравнивали с аспирином в РКИ AVERROES [4], включившем 5 599 больных с ФП, имевших высокий риск инсульта, но которые не могли получать варфарин. Период наблюдения составил 1,1 года. Данное исследование было досрочно прекращено в силу очевидных преимуществ апиксабана перед аспирином в отношении профилактики инсульта и ТЭ. По частоте кровотечений апиксабан не отличался от аспирина, соответственно, 1,4 и 1,2% в год ОР – 1,13; 95% ДИ 0,74–1,75; P = 0,57). По частоте внутричерепных кровотечений также различий не было: в группе апиксабана – 11, в группе аспирина – 13. Итак, апиксабан по сравнению с аспирином оказался эффективнее в отношении профилактики инсульта и ТЭ, а по безопасности был не хуже аспирина. По образному выражению одного из организаторов исследования AVERROES, именно апиксабан «вбил последний гвоздь в гроб аспирина у больных ФП».

Наблюдательные исследования обладают разной степенью внутренней валидности,

в каждом случае требуется детальное изучение методов исследования. Следует с осторожностью относиться к результатам исследований, в которых алгоритм идентификации исходов не валидизирован с помощью внешних источников, и при отсутствии анализа чувствительности. Именно поэтому следует с осторожностью относиться к надежности небольших различий в полученных результатах. Необходимо отметить, что использование проспективного дизайна в наблюдательных исследованиях позволяет избежать ряда систематических ошибок. Результаты исследований реальной практики, отличающиеся от результатов РКИ, могут быть использованы лишь для генерации гипотезы, требующей своего подтверждения в РКИ, и не могут опровергнуть результатов РКИ [5].

Исследования РКИ подтвердили все преимущества по безопасности и эффективности апиксабана. Так, в крупном анализе под названием ARISTOPHANES [6] на большой популяции больных, имевших медицинскую страховку США, исходно уравниваемой по степени риска, сравнили частоту возникновения инсульта/ТЭ и больших кровотечений у пациентов с клапанной ФП, получающих различные ПОАК или варфарин. Методом псевдорандомизации 285 292 пациента сгруппировали в когорты, исходно уравниваемые

по степени риска. В *табл. 2* представлены результаты в отношении ОР наиболее важного исхода – смерти от всех причин.

Как видно из данных, представленных в *табл. 2*, в популяции пациентов из программы Medicare применение ПОАК ассоциировалось с пониженным уровнем смертности по сравнению с варфарином, а применение апиксабана характеризовалось снижением смертности по сравнению с дабигатраном и ривароксабаном. Следует подчеркнуть, что этот вывод получен в исследовании РКИ, а прямых сравнительных хорошо организованных проспективных исследований по сравнению эффективности и безопасности разных ПОАК не проводилось. Ограничением данного исследования следует считать, что результаты получены на определенной когорте больных и их сложно сравнивать с другими когортами.

В 2019 г. был опубликовано ретроспективное исследование больных ФП, имеющих страховку США и начавших лечение разными антикоагулянтами с 2010 по 2015 г. [7]. В группе варфарина число пациентов составило 183 318 человек, в группе дабигатрана (150 мг x 2 р) – 86 198, ривароксабана – 106 389 и апиксабана – 73 039 человек. Авторы использовали метод пропорциональной модели Кокса на основе стандартизации групп методом propensity score.

ТАБЛИЦА 2. Относительный риск смерти от всех причин в сравниваемых когортах пациентов с фибрилляцией предсердий

TABLE 2. Relative risk of death from all causes in compared cohorts of patients with atrial fibrillation

Сравниваемые когорты больных	Количество событий (на 100 пациенто-лет)	ОР риск смерти (95% ДИ)
Апиксабан (n = 32 040) и варфарин (n = 32 040)	1166 (5,91) и 2206 (9,17)	0,61 (0,56–0,65)
Дабигатран (n = 14 354) и варфарин (n = 14 354)	666 (6,21) и 869 (7,91)	0,79 (0,71–0,87)
Ривароксабан (n = 50 054) и варфарин (n = 50 054)	2644 (6,95) и 3178 (8,39)	0,84 (0,80–0,88)
Апиксабан (n = 14 258) и дабигатран (n = 14 258)	440 (4,97) и 661 (6,20)	0,76 (0,67–0,86)
Апиксабан (n = 32 129) и ривароксабан (n = 32 129)	1154 (5,83) и 1815 (7,45)	0,73 (0,68–0,79)
Дабигатран (n = 14 363) и ривароксабан (n = 14 363)	665 (6,20) и 692 (6,33)	0,98 (0,88–1,09)

По сравнению с варфарином каждый из ПОАК снижал риск инсульта/ТЭ на 20–29%, внутричерепных кровоизлияний – на 35–62% и смертности – на 19–34%.

Все ПОАК были одинаковы в отношении кардиоэмболического инсульта, но ривароксабан ассоциировался с увеличением риска внутричерепных кровотечений при сравнении с дабигатраном – ОР 1,71 [95% ДИ 1,35–2,17]. Больших внечерепных кровотечений в группе ривароксабана было также больше при сравнении с дабигатраном: ОР – 1,32; 95% ДИ 1,21–1,45 и апиксабаном: ОР – 2,70; 95% ДИ (2,38–3,05), и смерти также было больше в группе ривароксабана в сравнении с дабигатраном: ОР – 1,12; 95% ДИ 1,01–1,24 и апиксабаном: ОР – 1,23; 95% ДИ (1,09–1,38).

Следует отметить, что дабигатран ассоциировался со снижением риска внутричерепных кровотечений и увеличением в 2 раза риска больших внечерепных кровотечений при сравнении с апиксабаном соответственно: ОР – 0,70; 95% ДИ (0,53–0,94) и ОР – 2,04; 95% ДИ (1,78–2,32).

Таким образом, это исследование РКП показало, что все ПОАК обладают эффективностью, но наиболее безопасными являются дабигатран и апиксабан.

В 2021 г. были опубликованы результаты ретроспективного когортного исследования РКП [8], в котором у пациентов с ФП сравнили два наиболее часто назначаемых ПОАК – ривароксабан и апиксабан – в отношении риска больших ишемических и геморрагических событий.

С января 2013 г. по ноябрь 2018 г. в исследовании был включен 581 451 больной ФП с возрасте 65 лет и старше, который в соответствии с данными медстраховки США начал получать апиксабан или ривароксабан. Наблюдение продолжалось 4 года. Ривароксабан был назначен 227 572 пациентам, а апиксабан – 353 879 больным, дозы

препаратов выбирались лечащим врачом. Средний возраст больных составил 77 лет, половину (50,2%) больных составили женщины, 23,1% больных ФП получали сниженные дозы ривароксабана и апиксабана.

Суммарная стандартизованная частота больших ишемических (инсульт/ТЭ) и геморрагических событий (внутричерепные и внутримозговые кровотечения и фатальные экстракраниальные кровотечения) в группе ривароксабана составила 16,1 на 1000 человеко-лет vs 13,4 на 1000 человеко-лет в группе апиксабана (ОШ 1,18 [95% ДИ 1,12–1,24]).

Больные, получавшие ривароксабан, в сравнении с группой апиксабана имели больший риск крупных ишемических событий (8,6 vs 7,6 на 1000 человеко-лет; ОР 1,12 [95% ДИ, 1,04–1,20]) и геморрагических эпизодов (7,5 vs 5,9 на 1000 человеко-лет; ОР – 1,26 [95% ДИ, 1,16–1,36]), включая фатальные внечерепные кровотечения (1,4 vs 1,0 на 1000 человеко-лет; ОР – 1,41 [95% ДИ, 1,18–1,70]). Больные из группы ривароксабана в сравнении с группой апиксабана имели повышенный риск нефатальных внечерепных кровотечений (39,7 vs 18,5 на 1000 человеко-лет; ОР 2,07 [95% ДИ, 1,99–2,15]), фатальных ишемических и геморрагических событий (4,5 vs 3,3 на 1000 человеко-лет; ОР – 1,34 [95% ДИ, 1,21–1,48]) и частоты смерти от всех причин (44,2 vs 41,0 на 1000 человеко-лет; ОР – 1,06 [95% ДИ, 1,02–1,09]).

Риск всех прогнозирующих исходов был выше в группе ривароксабана вне зависимости от дозы препарата. Данное исследование показало, что ривароксабан в сравнении с апиксабаном ассоциируется с достоверным увеличением риска больших ишемических событий и кровотечений.

Безопасность длительного лечения антикоагулянтами, наряду с эффективностью, чрезвычайно важна. Все ПОАК оказались

безопаснее варфарина, тем не менее только апиксабан одновременно снижал частоту ИИ/ТЭ и больших кровотечений, что привело к значимому снижению такого показателя, как смерть от всех причин.

В 2023 г. были опубликованы данные бельгийской национальной когорты об эффективности и безопасности различных ПОАК, назначенных пациентам с ФП с 2013 г. по 2019 г. [9]. Для оценки эффективности и безопасности ПОАК авторы использовали регрессионную модель Кокса, стандартизованную по дозе препаратов.

В когорту вошло 254 478 больных ФП (наблюдение составило 328 796 человеко-лет). Использование ПОАК по сравнению с варфарином ассоциировалось со снижением риска инсульта/ТЭ: ОР – 0,68, 95% ДИ (0,64–0,72); смерти от всех причин: ОР – 0,76, 95% ДИ (0,74–0,79); больших и клинически значимых кровотечений: ОР – 0,94, 95% ДИ (0,91–0,98); внутричерепных кровотечений: ОР – 0,73, 95% ДИ (0,66–0,79). Снижения риска ИМ, ЖКТ-кровотечений и урогенитальных кровотечений не отмечалось.

Несмотря на одинаковый риск инсульта и ТЭ, дабигатран и апиксабан ассоциировались с меньшим риском больших и клинически значимых кровотечений при сравнении с ривароксабаном. Для дабигатрана против ривароксабана ОР 0,86, 95% ДИ (0,83–0,90). Для апиксабана против ривароксабана: ОР – 0,86, 95% ДИ (0,83–0,89). Риск больших кровотечений у больных, принимающих апиксабан, был ниже по сравнению с пациентами, принимающими дабигатран: ОР – 0,86, 95% ДИ (0,80–0,92) и эдоксабан: ОР – 0,79, 95% ДИ (0,72–0,86). Таким образом, данное исследование реальной клинической практики показало, что при сравнимой эффективности апиксабан обладает лучшей безопасностью.

Клинически значимые кровотечения, которые не являются большими, но имеют

свойство повторяться, могут стать причиной отмены антикоагулянта самим больным ФП. Отмена антикоагулянта повышает риск инсульта и ТЭ, поэтому регулярный прием ПОАК чрезвычайно важен для больных ФП. Один из последних сетевых метаанализов, опубликованный в 2023 г. [10], ставил своей целью определить наиболее безопасный пероральный антикоагулянт в отношении клинически значимых и малых кровотечений. В анализ было включено 19 РКИ и в общей сложности 85 826 пациентов. Наименьший риск клинически значимых кровотечений авторы отметили у апиксабана, далее по возрастанию риска кровотечений следовали варфарин, дабигатран, эдоксабан и ривароксабан. Минимальный риск малых кровотечений также отмечался у апиксабана, далее следовали эдоксабан, дабигатран и варфарин. В завершение обсуждения данного метаанализа следует заметить, что апиксабан среди других ПОАК и варфарина имел у пациентов с ФП наилучший профиль безопасности в отношении клинически значимых и малых кровотечений. Данный метаанализ еще раз подтвердил преимущества апиксабана по безопасности и важность выбора соответствующего ПОАК у пациентов с высоким риском кровотечения.

Желудочно-кишечные кровотечения являются одним из самых частых осложнений любой антитромботической терапии, в регистрационных исследованиях ПОАК два препарата: дабигатран в дозе 110 мг x 2 раза и апиксабан – не повышали риск ЖКТ-кровотечений по сравнению с варфарином. Но следует особо отметить, что у дозировки дабигатрана 110 мг, по сравнению с варфарином, не было преимуществ в отношении тромботических событий и смерти, а имелось только снижение риска больших кровотечений и геморрагического инсульта. Что же касается апиксабана, то, наряду

с обнаруженными преимуществами в эффективности, увеличения больших ЖКТ-кровотечений по сравнению с варфарином не было. Как видно из данных, представленных в табл. 1, у пациентов, принимавших ривароксабан и дабигатран в дозе 150 мг х 2 раза в день, отмечалось достоверное увеличение риска ЖКТ-кровотечений по сравнению с больными, попавшими в группу варфарина.

Исследования РКТ и регистры подтвердили преимущества апиксабана перед другими ПОАК в отношении больших ЖКТ-кровотечений. В национальном когортном исследовании РКТ, выполненном в Исландии [11], сравнили ПОАК между собой в отношении частоты возникновения кровотечений и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). В этом исследовании 2 157 пациентов принимали апиксабан, 494 пациента – дабигатран и 3 217 пациентов – ривароксабан. Авторы применили метод Propensity Score Matching. При сравнении ривароксабана против остальных ПОАК оказалось, что его прием увеличивает шанс всех ЖКТ-кровотечений в 1,42 раза при ДИ 1,04–1,93. При сравнении пациентов, получавших апиксабан и ривароксабан, оказалось,

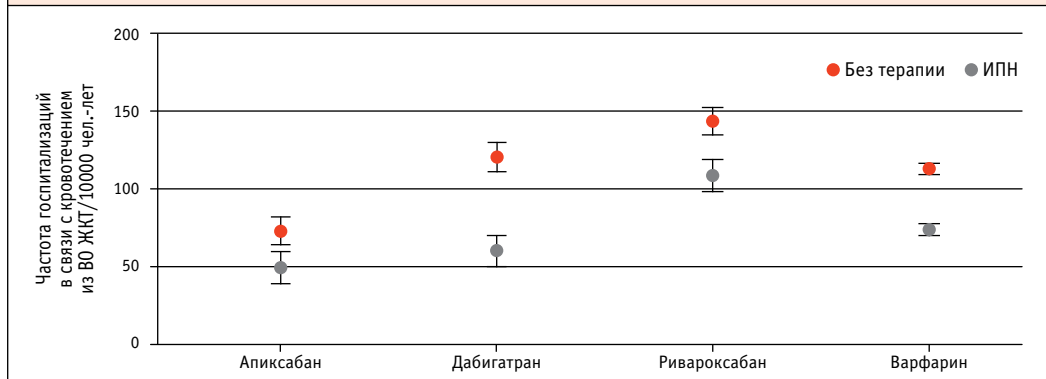
что последний увеличивает шанс больших ЖКТ-кровотечений в 1,5 раза при 95% ДИ (1,00–2,24), а шанс развития всех ЖКТ-кровотечений у пациентов с ФП – в 1,4 раза 95% ДИ (1,01–1,94).

Еще одно исследование РКТ [12], организованное в США, представляет анализ частоты госпитализаций в связи с кровотечениями из верхних отделов ЖКТ у пациентов, принимающих разные пероральные антикоагулянты и ингибиторы протонного насоса (ИПН). Исследование основано на анализе данных страховых компаний США. Всего 1 643 123 больных получали антикоагулянты, среди них было 713 183 новых назначения антикоагулянтов, у пациентов в возрасте 76,4 (2,4) года. Период наблюдения для всех больных составил 651 427 человеко-лет, для больных ФП – 870 330 человеко-лет.

Как видно из данных, представленных на рисунке, частота госпитализаций из-за кровотечения снижается при сочетании приема ПОАК и ингибитора протонного насоса, при этом в наиболее выгодной позиции до и после назначения ИПН находится апиксабан.

Хорошо известна связь ФП и возраста. По данным регистра GARFIELD [13], более

РИСУНОК. Частота госпитализаций в связи с кровотечением из верхних отделов ЖКТ при приеме различных пероральных антикоагулянтов до и после назначения ингибиторов протонного насоса [7]
FIGURE. The frequency of hospitalizations due to upper gastrointestinal bleeding in patients on various oral anticoagulants before and after administration of proton pump inhibitors [7]



70% пациентов с ФП и факторами риска инсульта можно отнести к категории пожилого и старческого возраста. Как показал анализ подгрупп больных, сформированных в зависимости от возраста в исследовании ARISTOTLE, с возрастом у больных ФП закономерно увеличивается частота инсульта, смерти от всех причин, а также возрастает и частота кровотечений [14]. Анализ подгрупп показал, что преимущества апиксабана перед варфарином сохраняются вне зависимости от возраста. Аналогичные данные, подтверждающие эффективность и безопасность апиксабана у больных разных возрастных групп, были получены в исследовании AVERROES – единственном исследовании, в котором ПОАК (апиксабан) сравнивался с аспирином [4]. Эффективность и безопасность апиксабана у пожилых и старых больных позволили выставить только ему класс «А» по шкале FORTA, используемой для оценки безопасности антикоагулянтов у данной категории больных.

Системные обзоры РКИ и исследования РКТ указывают, что ПОАК у гериатрических пациентов (старше 75 лет) по сравнению с варфарином имеют лучшую эффективность и одинаковую безопасность. А среди ПОАК апиксабан имеет наилучший профиль безопасности [15].

Один из последних метаанализов, целью которого было изучить безопасность длительного приема ПОАК у пожилых и больных старческого возраста, был опубликован в журнале *GeroScience* в 2023 г. [16]. Авторы из Германии показали, что ПОАК, вероятно, снижают смерть у пожилых больных ФП (ОР – 0,89 95% ДИ 0,77–1,02), а прием ПОАК в низких дозах при сравнении с антагонистами витамина К (АВК), похоже, снижает относительный риск кровотечения от 0,47 до 1,01. У пожилых больных ФП прием высоких доз ПОАК вызывал широкий

разброс риска кровотечений от 0,8 до 1,4. Авторы получили данные о том, что низкие дозы ПОАК у данной категории больных ФП снижают показатели смертности. И опять наиболее безопасным ПОАК при сравнении с АВК оказался апиксабан, его назначение снижало риск больших и клинически значимых кровотечений. Для дабигатрана и ривароксабана было показано, что риск кровотечений зависит от дозы препарата.

Хрупкость – это комплекс симптомов, объединяющий склонность пациента к падению, частые переломы, частые госпитализации, когнитивные расстройства, нарушение мобильности и потребность в ежедневном помощнике [17].

В национальном когортном исследовании Бельгии [18], включившем более 250 000 пациентов с ФП, признаки хрупкости были обнаружены более чем у четверти больных (28%), начавших терапию антикоагулянтами. В этом исследовании хрупкость оказалась независимым фактором риска смерти от всех причин, но не была связана ни с частотой инсульта и кровотечений. У пациентов с ФП с признаками хрупкости назначение любого ПОАК ассоциировалось со снижением риска инсульта и ТЭ, смерти от всех причин и одинаковым риском больших кровотечений при сравнении с АВК. Несмотря на сравнимую эффективность всех ПОАК, авторы обнаружили, что у больных ФП и хрупкостью наиболее благоприятным профилем безопасности обладал апиксабан за счет снижения частоты кровотечений из желудочно-кишечного тракта. Апиксабан ассоциировался с меньшим риском больших кровотечений по сравнению с дабигатраном [ОР 0,72, 95% ДИ (0,65–0,80)], ривароксабаном [ОР 0,78, 95% ДИ (0,72–0,84)] и эдоксабаном [ОР 0,74, 95% ДИ (0,65–0,84)].

Все ПОАК в той или иной степени выводятся из организма почками. В наибольшей

степени это относится к дабигатрану, клиренс которого составляет 80%, у ривароксабана и апиксабана клиренс меньше и составляет, соответственно, 35 и 25%. В РКИ, в которых изучался дабигатран и ривароксабан, ограничением включения больных ФП была величина клиренса креатинина, рассчитанная по формуле Кокрофта – Голта, менее 30 мл/мин, в исследовании с апиксабаном – менее 25 мл/мин. В исследовании с дабигатраном доза препарата не зависела от величины клиренса, а в исследовании с ривароксабаном – уменьшалась до 15 мг при величине клиренса креатинина 30–49 мл/мин. Уменьшалась в 2 раза и доза апиксабана, если у больного присутствовало по меньшей мере два из трех признаков: величина креатинина более 133 ммоль/л, возраст старше 80 лет и масса тела менее 60 кг. Следует отметить, что больных с величиной клиренса, равной 30–49 мл/мин, в каждом исследовании было около 20%. Относительный риск ИИ/СЭ снижался вне зависимости от функции почек, а вот в частоте кровотечений были отличия и зависели они от величины клиренса креатинина. У больных, получавших дабигатран, снижение ОР больших кровотечений на обеих дозах препарата при сравнении с варфарином было больше у больных со СКФ > 80 мл/мин. В исследовании ROCKET-AF частота больших кровотечений была одинаковой в группах ривароксабана и варфарина, а в исследовании ARISTOTLE частота больших кровотечений была меньше в группе апиксабана при сравнении с группой варфарина.

Хорошо известно что формула Кокрофта – Голта не является идеальной и существуют более точные формулы по определению скорости клубочковой фильтрации (СКФ), например CKD-EPI, или определение СКФ на основе Цистатина С. Расчет разными формулами СКФ, проведенный в исследовании

с апиксабаном [19], показал, что преимущества апиксабана в отношении кровотечений перед варфарином сохраняются вне зависимости от использованных формул, так же как и преимущества в эффективности в отношении ИИ/ТЭ и смерти от всех причин.

Известно, что больные с мультифокальным атеросклерозом (МФА), имеющие поражение в нескольких сосудистых бассейнах, имеют наибольший риск тромботических осложнений. Особый интерес в отношении риска тромботических и геморрагических отношений представляют пациенты, у которых ФП сочетается с МФА.

В 2014 г. [20] был опубликован post-hoc анализ исследования ROCKET AF, посвященный эффективности и безопасности ривароксабана и варфарина в зависимости от наличия у пациентов с ФП атеросклеротического поражения артерий нижних конечностей (АПАНК).

В исследовании ROCKET AF 839 (5,9%) больных имели АПАНК. У больных ФП с АПАНК и без него отмечалось одинаковое количество инсультов и ТЭ [ОР – 1,04, 95% ДИ (0,72–1,50), $P = 0,84$] и больших и клинически значимых кровотечений [ОР – 1,11, 95% CI (0,96, 1,28), $P = 0,17$]. Эффективность ривароксабана и варфарина в отношении профилактики инсульта/ТЭ оказалась одинаковой у больных, имеющих АПАНК и без него. Но стоит заметить, что у больных ФП и АПАНК, получавших ривароксабан, отмечалось взаимодействие в отношении больших и клинически значимых кровотечений с группой больных, получавших варфарин (ОР – 1,40, 95% ДИ 1,06–1,86) по сравнению с больными ФП, не имеющими АПАНК (ОР – 1,03, 95% ДИ 0,95–1,11; p для взаимодействия = 0,037).

Похожие данные были получены [21] спустя 4 года. В исследовании ROCKET-AF 655 больных имели ФП в сочетании с МФА,

а 3 391 человек имели ФП в сочетании с атеросклеротическим поражением одного сосудистого бассейна. Проведенный анализ показал, что у больных ФП и МФА частота инсульта/ТЭ не отличалась от больных ФП с атеросклеротическим поражением одного сосудистого бассейна. Однако пациенты с ФП с МФА имели больше сердечно-сосудистых событий и кровотечений, чем больные ФП с поражением 1-го сосудистого бассейна. Применение ривароксабана по сравнению с варфарином ассоциировалось с более высокой частотой инсульта у больных ФП и МФА (ОШ 2,41, 95% ДИ 1,05–5,54), чего не было у больных ФП с поражением одного сосудистого бассейна, и у больных, не имеющих сосудистого заболевания. Частота больших и клинически значимых кровотечений в группе больных ФП и МФА и у больных ФП с поражением одного сосудистого русла, получавших ривароксабан, была выше, чем у больных, получавших варфарин, при сравнении с пациентами, не имеющими сосудистого заболевания. Авторы делают заключение о том, что применение ривароксабана в сравнении с варфарином у больных ФП и МФА, включенных в исследование ROCKET-AF, ассоциировалось с повышением риска инсульта и кровотечений.

Апиксабан был также изучен в подобной ситуации [22]. В исследовании ARISTOTLE 884 человека (4,9%), помимо ФП, имели АПАНК. У этих пациентов нестандартизованная частота инсульта и ТЭ оказалась выше, чем у пациентов с ФП без АПАНК (ОР – 1,73, 95% ДИ 1,22–2,45; $P = 0,002$). Также это касалось и больших кровотечений (ОР – 1,34, 95% ДИ 1,00–1,81; $P = 0,05$). Проведенная стандартизация позволила избавиться от различий в частоте инсульта/ТЭ и кровотечений в сравниваемых группах (ОР – 1,32, 95% ДИ 0,93–1,88; $P = 0,12$ и ОР – 1,03, 95% ДИ 0,76–1,40; $P = 0,83$). Риск

инсульта и ТЭ оказался одинаковым у больных ФП и АПАНК, получавших апиксабан и варфарин (ОР – 0,63, 95% CI 0,32–1,25), то же отмечалось и у больных ФП без АПАНК (ОР – 0,80, 95% ДИ 0,66–0,96; P для взаимодействия = 0,52). Что касается больших и клинически значимых кровотечений, то у больных ФП и АПАНК, получавших апиксабан, их было столько же, сколько у больных, получавших варфарин (ОР – 1,05, 95% ДИ 0,69–1,58), в то время как у пациентов с ФП без АПАНК их было меньше в группе апиксабана (ОР – 0,65, 95% ДИ 0,58–0,73; P для взаимодействия – 0,03). Авторы делают вывод, что больные ФП и АПАНК имеют более высокий риск инсульта, чем пациенты без этого признака, тем не менее после стандартизации эта разница исчезает и преимущества апиксабана перед варфарином проявляются и у больных с АПАНК.

Таким образом, больные ФП и АПАНК представляют наиболее тяжелую категорию больных, имеющих наиболее высокий риск сердечно-сосудистых событий и кровотечений. Преимущества апиксабана перед варфарином в отношении ишемических событий проявлялись у всех больных ФП, включая пациентов с АПАНК. Отсутствие преимуществ апиксабана в отношении кровотечений, вероятно, было связано с небольшой численностью больных ФП и АПАНК.

ВЕНОЗНЫЕ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ

При лечении венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений, объединяющих тромбоз легочной артерии (ТЭЛА) и тромбоз глубоких вен (ТГВ), прямые пероральные антикоагулянты потеснили позиции варфарина. Апиксабан в исследовании AMPLIFY [23], включившем 5 244 больных с острым ВТЭО, оказался не хуже, чем длительное лечение варфарином. Стоит упомянуть, что дозы

препарата в первые 7 дней были больше обычных и составляли 10 мг х 2 раза в день, а спустя неделю уменьшались до 5 мг х 2 раза в день, терапия продолжалась 6 мес. Частота рецидивов ВТЭО была одинаковой в группе больных, получавших апиксабан и варфарин, но частота больших и клинически значимых кровотечений была меньше в группе апиксабана (ОР 0,44; ДИ 0,36–0,55, $p < 0,001$).

В исследовании EINSTEIN [24], включившем 3 449 больных с острым ВТЭО, сравнили терапию ривароксабаном с традиционной терапией. Следует отметить, что в течение первых трех недель доза ривароксабана составляла 15 мг х 2 раза в день, а затем 20 мг х 1 раз в день. Ривароксабан оказался не хуже традиционной терапии в отношении рецидивов ВТЭО и был одинаков с терапией варфарином в отношении риска кровотечений.

Метаанализ РКИ, проведенный А.Т. Cohen et al. [25], показал отсутствие разницы в частоте рецидивов ВТЭО и смерти, связанной с ВТЭО, но обнаружил преимущество апиксабана перед ривароксабаном в отношении кровотечений. Еще одно исследование РКИ [26], ретроспективно проанализировавшее судьбу 49 900 пациентов с острым ВТЭО, находившихся в базе коммерческих страховок США. Апиксабан был впервые назначен 18 618 пациентам, а ривароксабан – 18 618 больным. Медиана наблюдения составила 102 дня. В исследовании был применен метод propensity score, позволивший определить, что апиксабан по сравнению с ривароксабаном был ассоциирован с меньшим числом рецидивов ВТЭО (ОР – 0,77 [95% ДИ 0,69–0,87]) и кровотечений (ОР – 0,60 [95% ДИ 0,53–0,69]).

В европейских рекомендациях по диагностике и лечению тромбозмболии легочной артерии [27] ПОАК разрешены к использованию для длительного лечения ВТЭО, наряду с антагонистами витамина К.

Эффективность апиксабана, сравнимая с АВК, и преимущества по безопасности способствовали изучению препарата у больных активным раком и ВТЭО. До недавнего времени у больных активным раком и ВТЭО оптимальным считалось продление терапии низкомолекулярными гепаринами (НМГ) до 6 мес. [28]. У больных активным раком и ВТЭО изучены и два других ПОАК: эдоксабан и ривароксабан. Специальных исследований с дабигатраном не проводилось. Во всех исследованиях, посвященных изучению ПОАК у больных ВТЭО и активным раком, ПОАК сравнивались с низкомолекулярным гепарином (НМГ) дальтепарином.

Исследование с эдоксабаном [29] включило 1 050 больных с рак-ассоциированными ВТЭО и продемонстрировало преимущества эдоксабана перед дальтепарином в отношении профилактики рецидивов ВТЭО у онкологических пациентов, но при этом ассоциировалось с увеличением риска больших кровотечений. Разница в частоте крупных кровотечений была за счет увеличения частоты кровотечений из верхних отделов ЖКТ.

В исследование с ривароксабаном [30] было включено 406 онкобольных с признаками острого ВТЭО. Результаты оказались похожими на исследование с эдоксабаном: частота рецидивов ВТЭО в группе ривароксабана оказалась меньше, но количество кровотечений больше, в основном за счет кровотечений из ЖКТ у больных с раком желудка и пищевода. Частые кровотечения послужили причиной изменения протокола исследования, заключавшегося в исключении из исследования пациентов с патологией ЖКТ.

Апиксабан у больных раком и ВТЭО был изучен в двух исследованиях. Небольшое исследование ADAM [31], в котором апиксабан был сравнен у 287 пациентов с рак-ассоциированным ВТЭО. Первый опыт применения апиксабана оказался обнадеживающим:

частота рецидивов ВТЭО составила, соответственно, в группах апиксабана и дальтепарина 0,7 и 6,3%; частота больших кровотечений – 0 и 1,4%.

Наиболее крупное исследование, организованное у онкопациентов с ВТЭО, получило название CARAVAGGIO [32] и включило 1 170 больных. Гипотеза, которой придерживались организаторы исследования, предполагала продемонстрировать, что назначение перорального апиксабана с целью предотвращения рецидивов ВТЭО у больных с раком с рецидивированным ВТЭО окажется не хуже подкожных инъекций дальтепарина и при этом не вызовет увеличения крупных кровотечений. Результаты исследования показали всю правомочность гипотезы – рецидивы ВТЭО в группе апиксабана составили 5,6%, а в группе дальтепарина – 7,9% (ОР – 0,63; 95% ДИ [0,37– 1,07]; $P < 0,001$ для «не хуже»). Большие кровотечения отмечались в 3,8% случаев в группе апиксабана и у 4,0% больных, получавших дальтепарин (ОР – 0,82; 95% ДИ [0,40–1,69]; $P = 0,60$). Что выгодно отличает результаты исследования с апиксабаном от исследований с ривароксабаном и эдоксабаном – это отсутствие повышения частоты клинически значимых и больших кровотечений из ЖКТ.

В настоящее время известны метаанализы [33, 34], указывающие, что применение ПОАК у больных активным раком и ВТЭО не хуже, чем применение низкомолекулярных гепаринов. С учетом результатов исследований, организованных у онкобольных с ВТЭО, применение ПОАК разрешено у этих больных научными сообществами разных стран. Одними из последних являются «Международные практические рекомендации инициативной группы по тромбозу и раку по лечению и профилактике ВТЭО у онкобольных», существующие с 2013 г. Эти рекомендации были опубликованы в 2022 г.

в журнале Lancet Oncology [35]. В них сказано, что при низком риске кровотечений из ЖКТ или мочеполовой системы и клиренсе креатинина ≥ 30 мл/мин в лечении ВТЭО у онкобольных можно использовать апиксабан или ривароксабан; эдоксабан также можно использовать, но после ≥ 5 дней инъекций НФГ/НМГ. Стоит отметить, что в этих рекомендациях ПОАК имеют тот же класс и уровень доказательств, что и НМГ. Также в рекомендациях сказано, что, помимо клиренса креатинина, ПОАК у онкобольных можно использовать только при отсутствии сильных лекарственных взаимодействий или нарушений всасывания в ЖКТ. Также в рекомендациях отмечено, что два из трех ПОАК – эдоксабан и ривароксабан у больных с раком ЖКТ (особенно верхних отделов) повышают риск ЖКТ-кровотечений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение следует подчеркнуть, что многочисленные исследования реальной клинической практики у больных ФП, включая пожилых и больных старческого возраста, имеющих хроническую болезнь почек, массу сопутствующих заболеваний, а также пациентов с ВТЭО, подтвердили результаты рандомизированных клинических исследований, касающиеся апиксабана. Препарат выглядит как эффективный и в то же время наиболее безопасный антикоагулянт. Шлейф безопасности, наметившийся у апиксабана во всех РКИ (у больных ФП, ВТЭО, в т. ч. и у больных с активным раком), нашел свое подтверждение и в исследованиях реальной клинической практики и метаанализах и позволил с успехом применять его у наиболее уязвимой в отношении кровотечений категории больных.

Поступила / Received 01.06.2023
Поступила после рецензирования / Revised 15.06.2023
Принята в печать / Accepted 15.06.2023

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S., Eikelboom J., Oldgren J., Parekh A. et al. RE-LY Steering Committee Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361(12):1139–1151. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0905561>.
- Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J., Lopes R.D., Hylek E.M., Hanna M. et al. ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(11):981–992. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1107039>.
- Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J., Pan G., Singer D.E., Hacke W. et al. ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(10):883–891. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1009638>.
- Ng K.H., Shestakovska O., Connolly S.J., Eikelboom J.W., Avezum A., Diaz R. et al. Efficacy and safety of apixaban compared with aspirin in the elderly: a subgroup analysis from the AVERROES trial. *Age Ageing.* 2016;45(1):77–83. <https://doi.org/10.1093/ageing/afv156>.
- Арутюнов Г.П., Архипов М.В., Бакалов С.А., Бокарев И.Н., Вышлов Е.В., Гиляревский С.Р. и др. Место и значение наблюдательных исследований НОАК у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий с позиции медицины, основанной на доказательствах. *Атеротромбоз.* 2016;(2):61–64. <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2016-2-61-64>. Arutyunov G.P., Arkhipov M.V., Barkalov S.A., Bokarev I.N., Vyshlov E.V., Gilyarevsky S.R. et al. The place and significance of observational studies of PLA in patients with non-valvular atrial fibrillation from the standpoint of evidence-based medicine. *Atherothrombosis.* 2016;(2):61–64. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2016-2-61-64>.
- 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>.
- Graham D.J., Baro E., Zhang R., Liao J., Wernecke M., Reichman M.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>.
- Ray W.A., Chung C.P., Stein C.M., Smalley W., Zimmerman E., Dupont W.D. et al. Association of Rivaroxaban vs Apixaban With Major Ischemic or Hemorrhagic Events in Patients With Atrial Fibrillation. *JAMA.* 2021;326(23):2395–2404. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.21222>.
- M.Grymonprez T.L., De Backer T.L., Bertels X., Steurbaut S., Lahousse L. Long-term comparative effectiveness and safety of dabigatran, rivaroxaban, apixaban and edoxaban in patients with atrial fibrillation: A nationwide cohort study. *Front Pharmacol.* 2023;14:1125576. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1125576>.
- Ma F., Xu W., Chen J., Zhang J. Non-major bleeding risk of direct oral anticoagulants versus vitamin K antagonists for stroke prevention with atrial fibrillation: a systematic review and network meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol.* 2023. <https://doi.org/10.1007/s00228-023-03520-5>.
- Ingason A.B., Hreinsson J.P., Ágústsson A.S., Lund S.H., Rumba E., Pálsson D.A. et al. Rivaroxaban Is Associated With Higher Rates of Gastrointestinal Bleeding Than Other Direct Oral Anticoagulants A Nationwide Propensity Score-Weighted Study. *Ann Intern Med.* 2021;174(11):1493–1502. <https://doi.org/10.7326/M21-1474>.
- Ray W.A., Chung C.P., Murray K.T., Smalley W.E., Daugherty J.R., Dupont W.D., Stein C.M. Association of Oral Anticoagulants and Proton Pump Inhibitor Cotherapy With Hospitalization for Upper Gastrointestinal Tract Bleeding. *JAMA.* 2018;320(21):2221–2230. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.1>.
- Bassand J.P., Accetta G., Camm A.J., Cools F., Fitzmaurice D.A., Fox K.A. et al. Two-year outcomes of patients with newly diagnosed atrial fibrillation: results from GARFIELD-AF. *Eur Heart J.* 2016;37(38):2882–2889. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw233>.
- 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>.
- Grymonprez M., Steurbaut S., De Backer T.L., Petrovic M., Lahousse L. Effectiveness and safety of oral anticoagulants in older patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol.* 2020;11:583311. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.583311>.
- Doni K., Bühn S., Weise A., Mann N.K., Hess S., Sönnichsen A. et al. Safety outcomes of direct oral anticoagulants in older adults with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of (subgroup analyses from) randomized controlled trials. *Geroscience.* 2023. <https://doi.org/10.1007/s11357-023-00825-2>.
- Fried L.P., Tangen C.M., Walston J., Newman A.B., Hirsch C., Gottdiener J. et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2001;56(3):M146–156. <https://doi.org/10.1093/gerona/56.3.m146>.
- Grymonprez M., Petrovic M., De Backer T.L., Steurbaut S., Lahousse L. Impact of frailty on the effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) in patients with atrial fibrillation: a nationwide cohort study. *Eur Heart J.* 2023. <https://doi.org/10.1093/ehjqcco/qcad019>.

19. 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>.
20. Jones W.S., Hellkamp A.S., Halperin J., Piccini J.P., Breithardt G., Singer D.E. et al. Efficacy and safety of rivaroxaban compared with warfarin in patients with peripheral artery disease and non-valvular atrial fibrillation: insights from ROCKET AF. *Eur Heart J.* 2014;35(4):242–249. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz492>.
21. Chen S.T., Hellkamp A.S., Becker R.C., Berkowitz S.D., Breithardt G., Fox K.A.A. et al. Impact of polyvascular disease on patients with atrial fibrillation: Insights from ROCKET AF. *Am Heart J.* 2018;200:102–109. <https://doi.org/10.16/j.ahj.2018.02.013>.
22. Hu P.T., Lopes R.D., Stevens S.R., Wallentin L., Thomas L., Alexander J.H. et al. Efficacy and Safety of Apixaban Compared With Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation and Peripheral Artery Disease: Insights From the ARISTOTLE Trial. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(1):e004699. <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.004699>.
23. Agnelli G., Buller H.R., Cohen A., Curto M., Gallus A.S., Johnson M. et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013;369:799–808. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1302507>.
24. Bauersachs R., Berkowitz S.D., Brenner B., Buller H.R., Decousus H., Gallus A.S. et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2010;363(26):2499–2510. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1007903>.
25. Cohen A.T., Hamilton M., Mitchell S.A., Phatak H., Liu X., Bird A. et al. Comparison of the novel oral anticoagulants apixaban, dabigatran, edoxaban, and rivaroxaban in the initial and long-term treatment and prevention of venous thromboembolism: systematic review and network metaanalysis. *PLoS ONE.* 2015;10(12):e0144856. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0144856>.
26. Dawwas G.K., Leonard C.E., Lewis J.D., Cuker A. Risk for Recurrent Venous Thromboembolism and Bleeding With Apixaban Compared With Rivaroxaban: An Analysis of Real-World Data. *Ann Intern Med.* 2022;175(1):20–28. <https://doi.org/10.7326/M21-0717>.
27. 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). *Eur Heart J.* 2020;41(4):543–603. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz405>.
28. Carrier M., Prandoni P. Controversies in the management of cancer-associated thrombosis. *Expert Rev Hematol.* 2017;10(1):15–22. <https://doi.org/10.1080/17474086.2017.1257935>.
29. Raskob G.E., van Es N., Verhamme P., Carrier M., Di Nisio M., Garcia D. et al. Hokusai VTE Cancer Investigators. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2018;378:615–624. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1711948>.
30. Young A.M., Marshall A., Thirlwall J., Chapman O., Lokare A., Hill C. et al. Comparison of an oral factor Xa inhibitor with low molecular weight heparin in patients with cancer with venous thromboembolism: results of a randomized trial (SELECT-D). *J Clin Oncol.* 2018;36(20):2017–2023. <https://doi.org/10.1200/JCO.2018.78.8034>.
31. McBane R., Wysokinski W.E., Le-Rademacher J.G., Zemla T., Ashrani A., Tafur A. et al. Apixaban and Dalteparin in Active Malignancy Associated Venous Thromboembolism: The ADAM VTE Trial. *J Thromb Haemost.* <https://doi.org/10.1111/jth.14662>.
32. Agnelli G., Becattini C., Meyer G., Muñoz A., Huisman M.V., Connors J.M. et al. Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Cancer. *N Eng J Med.* 2020;382:1599–1607. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1915103>.
33. Giustozzi M., Agnelli G., Del Toro-Cervera J., Klok F.A., Rosovsky R.P., Martin A.C. et al. Direct Oral Anticoagulants for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism Associated with Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thromb Haemost.* 2020;120(7):1128–1136. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1712098>.
34. Frere C., Farge D., Schrag D., Prata P.H., Connors J.M. et al. Direct oral anticoagulant versus low molecular weight heparin for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism: 2022 updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hematol Oncol.* 2022;15(1):69. <https://doi.org/10.1186/s13045-022-01289-1>.
35. Farge D., Frere C., Connors J.M., Khorana A.A., Kakkar A., Ay C. et al. 2022 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer, including patients with COVID-19. *Lancet Oncol.* 2022;23(7):e334–e347. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(22\)00160-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(22)00160-7).

Информация об авторе:

Панченко Елизавета Павловна, д.м.н., профессор, руководитель отдела клинических проблем атеротромбоза, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова; 121552, Россия, Москва, ул. Академика Чазова, д. 15а; lizapanchenko@mail.ru

Information about the author:

Elizaveta P. Panchenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Clinical Problems of Atherothrombosis, National Medical Research Centre of Cardiology named after Academician E.I. Chazov; 15a, Academician Chazov St., Moscow, 121552, Russia; lizapanchenko@mail.ru

<https://doi.org/10.21518/at2023-003>

Обзорная статья / Review article

Место ацетилсалициловой кислоты в лечении заболеваний, вызванных атеросклерозом

И.С. Явелов, <https://orcid.org/0000-0003-2816-1183>, IYavelov@gnicpm.ru

Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины; 101000, Россия, Москва, Петроверигский переулок, д. 10

Резюме

Поражение артерий при атеросклерозе носит системный характер и не ограничивается одним сосудом, вызывающим ишемические симптомы. В артериях больного атеросклерозом одновременно присутствуют атеросклеротические бляшки, находящиеся на разных стадиях развития, и многие из них переживают циклы разрыва и заживления без каких-либо клинических проявлений. Один из путей противодействия возникновению клинически выраженного тромбоза при дестабилизации атеросклеротических бляшек – постоянный прием антитромботических препаратов. У больных с заболеваниями, вызванными атеросклерозом, не имеющих показаний к длительному приему высоких (лечебных) доз антикоагулянтов, используются антиагреганты, среди которых наибольший опыт клинического изучения и применения накоплен с ацетилсалициловой кислотой. В настоящее время ацетилсалициловая кислота сохраняет позиции основного антитромботического препарата при монотерапии и обязательного компонента комбинированной антитромботической терапии. Исследования последних лет ограничили ее роль только в отдельных клинических ситуациях: (1) продленное (более 1 мес.) применение после коронарного стентирования у больных, нуждающихся в длительном приеме высоких (лечебных) доз пероральных антикоагулянтов; (2) длительное применение после коронарного стентирования у некоторых больных, получающих сочетание ацетилсалициловой кислоты и тикагрелора; (3) использование в качестве монотерапии как препарата первого ряда у больных с симптомным атеросклерозом артерий нижних конечностей; (4) длительное использования в качестве монотерапии как препарата первого ряда после ишемического некардиоэмболического инсульта. При применении ацетилсалициловой кислоты важно обеспечить надлежащую приверженность лечению и достаточную биодоступность действующего вещества. При сомнениях в надлежащей биодоступности разумно использовать лекарственные формы ацетилсалициловой кислоты, не покрытые кишечнорастворимой оболочкой.

Ключевые слова: антиагреганты, коронарная болезнь сердца, острый коронарный синдром, периферический атеросклероз, ишемический инсульт

Для цитирования: Явелов И.С. Место ацетилсалициловой кислоты в лечении заболеваний, вызванных атеросклерозом. *Атеротромбоз*. 2023;13(1):23–34. <https://doi.org/10.21518/at2023-003>.

Конфликт интересов: статья подготовлена при поддержке АО «Нишфарм» (группа компаний STADA). Это никак не повлияло на мнение автора.

The role of acetylsalicylic acid in the treatment of diseases caused by atherosclerosis

Igor S. Yavelov, <https://orcid.org/0000-0003-2816-1183>, IYavelov@gnicpm.ru

National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine; 10, Petroverigskiy Lane, Moscow, 101990, Russia

Abstract

Arterial involvement in atherosclerosis is systemic in nature and is not limited to a single vessel causing ischemic symptoms. Atherosclerotic plaques at various stages of development are simultaneously present in arteries of a patient with atherosclerosis, and many of them undergo cycles of rupture and repair without any clinical manifestations. The chronic use of antithrombotic drugs is one of the ways to prevent the development of clinically significant thrombosis after atherosclerotic plaque destabilization. For this purpose antiplatelet agents, are used in patients with diseases caused by atherosclerosis, who do not have indications for long-term use of high (therapeutic) doses of anticoagulants. At present, acetylsalicylic acid maintains a leading position of the main antithrombotic drug in monotherapy and a must component of composite antithrombotic therapy. Recent studies have limited its role only in certain clinical settings: (1) a prolonged (more than 1 month) use after coronary stenting in patients requiring long-term use of high (therapeutic) doses of oral anticoagulants; (2) long-term use after coronary stenting in some patients receiving acetylsalicylic acid combined with ticagrelor; (3) use as first-line drug monotherapy in patients with symptomatic atherosclerosis of arteries of the lower extremities;

(4) long-term use as first-line drug monotherapy after ischemic non-cardioembolic stroke. The use of acetylsalicylic acid requires adequate patient adherence to treatment and sufficient bioavailability of the active substance. When there are doubts on proper bioavailability, it is reasonable to use nonenteric-coated dosage forms of acetylsalicylic acid.

Keywords: antiplatelet agents, coronary heart disease, acute coronary syndrome, peripheral atherosclerosis, ischemic stroke

For citation: Yavelov I.S. The role of acetylsalicylic acid in the treatment of diseases caused by atherosclerosis. *Atherothrombosis*. 2023;13(1):23–34. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/at2023-003>.

Conflict of interest: The article was prepared with support from Nizhpharm JSC (STADA Group). That didn't really affect the author's opinion one way or the other.

ВВЕДЕНИЕ

Нарушение целостности покрышки атеросклеротической бляшки, ее эрозии и разрывы с последующим присоединением внутрисосудистого тромбоза – неотъемлемая часть прогрессирования атеросклероза. Методы прижизненной визуализации, позволяющие оценить характер патологических процессов в стенке артерий, показывают, что в артериях больного атеросклерозом одновременно присутствуют атеросклеротические бляшки, находящиеся на разных стадиях развития, и многие из них переживают циклы разрыва и заживления без каких-либо клинических проявлений [1, 2]. Так, по данным оптической когерентной томографии, у 105 больных с коронарной болезнью сердца (КБС) частота выявления атеросклеротических бляшек, перенесших как минимум один цикл разрыва и заживления, при наличии стабильной стенокардии длительностью как минимум 3 года без предшествующих эпизодов острого коронарного синдрома (ОКС) составляла 29,7% и не отличалась от таковой у перенесших инфаркт миокарда (ИМ) как минимум 3 года назад с последующей стабильной клинической симптоматикой (28,9%) [3]. При ишемическом инсульте в бассейне кровоснабжения одной каротидной артерии осложненные атеросклеротические бляшки в сонных артериях, по данным магнитно-резонансной томографии, выявлялись при всех патогенетических вариантах инсульта (возникшем

на фоне выраженного стенозирования крупных сонных артерий, при кардиоэмболических, лакунарном, криптогенном), причем не только в ипсилатеральной, но и контралатеральной сонных артериях [4]. Все это свидетельствует, что поражение артерий при атеросклерозе носит системный характер и не ограничивается одним сосудом, вызывающим ишемические симптомы.

Один из путей противодействия возникновению клинически выраженного тромбоза при дестабилизации атеросклеротических бляшек – постоянный прием антитромботических препаратов. У больных с заболеваниями, вызванными атеросклерозом, не имеющих показаний к длительному приему высоких (лечебных) доз антикоагулянтов, используются антиагреганты, среди которых наибольший опыт клинического изучения и применения накоплен с ацетилсалициловой кислотой (АСК), которая не только снижает частоту неблагоприятных исходов, но и легко доступна и дешева, что позволяет обеспечить необходимым лечением практически всех нуждающихся в нем пациентов.

С появлением новых антитромботических лекарственных средств роль АСК у больных с заболеваниями, вызванными атеросклерозом, иногда подвергается сомнению, однако она остается средством выбора в большинстве клинических ситуаций и основой многокомпонентной антитромботической терапии.

ОБЩИЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ

По совокупным данным (метаанализ 6 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), включавших в совокупности 950 000 больных), монотерапия АСК во вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний способствует снижению риска крупных осложнений КБС на 20%, риска несмертельного ИМ – на 31%, риска смерти от КБС – на 13%, риска инсульта – на 19%, риска смерти от сосудистых причин – на 9% и любого серьезного сосудистого осложнения – на 19% [5]. По данным другого широко цитируемого метаанализа, при использовании перорального антиагреганта (преимущественно АСК) снижение риска наиболее тяжелых сосудистых осложнений (сумма случаев ИМ, инсульта и сосудистой смерти) ожидается вне зависимости от преобладающих клинических проявлений [6]. Вместе с тем с точки зрения медицины, основанной на доказанном, не при всех заболеваниях, вызванных атеросклерозом, клиническая эффективность монотерапии антиагрегантами достаточно хорошо изучена. Кроме того, РКИ редко продолжаются дольше нескольких лет. Однако с учетом известных особенностей прогрессирования атеросклероза в настоящее время господствует точка зрения о необходимости пожизненного применения как минимум одного антиагреганта у всех больных с заболеваниями, вызванными атеросклерозом.

Дополнительным свидетельством важности использования АСК является анализ последствий ее отмены у данной категории больных. Одним из примеров может служить анализ данных шведского национального регистра, в котором оценены последствия прекращения выдачи упаковок с низкой дозой АСК у 601 527 больных старше 40 лет без злокачественного новообразования, которые в первый год поле

ее назначения демонстрировали приверженность лечению не менее 80% [7]. АСК отменяли не из-за возникновения кровотечений. Отмена АСК у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями была сопряжена с увеличением риска суммы случаев ИМ, инсульта и сердечно-сосудистой смерти в ближайшие 20 дней. Вреда не было только в случаях, когда сохранялось использование других антиагрегантов или перорального антикоагулянта (т. е. после отмены АСК больной не оставался без антитромботической терапии).

КОРОНАРНАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА

Стабильная коронарная болезнь сердца. Монотерапия АСК считается необходимым компонентом лечения всех больных со стабильной КБС, не имеющих противопоказаний, хотя не при всех вариантах заболевания она достаточно хорошо изучена [8, 9]. Клопидогрел рассматривают как препарат второго ряда при индивидуальной непереносимости АСК из-за отсутствия доказательств его преимущества у данной категории больных и большей доступности АСК в повседневной врачебной практике. После планового коронарного стентирования традиционно используется двойная антитромбоцитарная терапия – сочетание АСК с клопидогрелом. Официально рекомендованная длительность применения клопидогрела после планового коронарного стентирования – 6 мес. Хотя накапливаются свидетельства, что при использовании определенных типов современных малотромбогенных коронарных стентов длительность применения двух антиагрегантов может быть сокращена до 3 и даже до 1 мес., в клинических рекомендациях такая опция пока предусмотрена только для больных с повышенным, очень высоким риском угрожающих жизни кровотечений соответственно [8, 9].

У ряда больных риск тромботических осложнений прогрессирующего атеросклероза наиболее высок. Об этом обычно свидетельствует наличие выраженного атеросклероза в сочетании с сохраняющимися сердечно-сосудистыми факторами риска, способствующими его прогрессированию. Характерные черты таких больных определены в РКИ PEGASUS-TIMI 54 и COMPASS, продемонстрировавшими, что использование двух антитромботических препаратов способно уменьшить частоту неблагоприятных исходов, и польза от такого подхода превосходит риск возникновения клинически значимых кровотечений (табл. 1) [10, 11]. В настоящее время добавление второго антитромботического препарата к АСК при стабильной КБС рекомендуется рассмотреть у больных с высоким риском ишемических событий и без высокого риска кровотечений (в соответствующих РКИ изучены тикагрелор в дозе 60 мг 2 раза в сутки и ривароксабан 2,5 мг 2 раза в сутки) [8, 12]. Под последним понимают внутричерепное кровотечение, ишемический инсульт или другую внутричерепную

патологию в анамнезе, недавнее желудочно-кишечное кровотечение или анемию из-за потери крови через желудочно-кишечный тракт, патологию желудочно-кишечного тракта с повышенным риском кровотечений, печеночную недостаточность, геморрагический диатез или коагулопатии, старческий возраст или старческую астению, расчетную скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) ниже 15 мл/мин/1,73 м². При этом в официально сформулированные показания для усиленной антитромботической терапии включены элементы критериев отбора больных в исследования PEGASUS-TIMI 54 и COMPASS – диффузная многососудистая КБС (без детализации того, что это значит, и без упоминания перенесенного ИМ) в сочетании как минимум с одним сохраняющимся фактором риска прогрессирования атеросклероза: требующий лечения сахарный диабет, повторный ИМ, периферический атеросклероз, рСКФ 15–59 мл/мин/1,73 м² [8, 12].

Очевидно, что при более низком риске тромботических осложнений прогрессирующего атеросклероза ожидаемая польза

ТАБЛИЦА 1. Основные критерии отбора больных в исследования PEGASUS-TIMI 54 и COMPASS [10, 11]
TABLE 1. The key criteria of patient selection in PEGASUS-TIMI 54 and COMPASS trials [10, 11]

Критерии отбора больных	PEGASUS-TIMI 54	COMPASS
Критерии высокого атеротромботического риска	ИМ 1–3 года назад* у больных ≥ 50 лет и как минимум одно: • возраст ≥ 65 лет • сахарный диабет, требующий лечения • второй спонтанный ИМ • многососудистая КБС • ХБП	ИМ или многососудистая КБС и как минимум одно: возраст ≥ 65 лет или возраст < 65 лет в сочетании с атеросклерозом в ≥ 2 сосудистых бассейнах или возраст < 65 лет в сочетании как минимум с 2: курение, сахарный диабет, ХБП, ХСН, нелакунарный ишемический инсульт в анамнезе
Основные критерии не включения	• Инсульт в анамнезе • ХБП с гемодиализом	• Внутричерепное кровотечение в анамнезе • ХСН с ФВЛЖ < 30% или NYHA III–IV • рСКФ < 151 мл/мин/1,73 м²

Примечание. ИМ – инфаркт миокарда; КБС – коронарная болезнь сердца; ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ХБП – хроническая болезнь почек; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации. *Анализ результатов исследования показал, что наилучший клинический результат достигается при переходе на сочетание АСК с тикагрелором в дозе 60 мг 2 раза в сутки с сочетания АСК с блокатором P2Y₁₂-рецептора тромбоцитов через 1 год после перенесенного ИМ (при непрерывном использовании двух антиагрегантов).

усиленного антитромботического лечения будет меньше. Соответственно, здесь особенно актуален поиск больных, у которых она будет превышать опасность серьезных кровотечений. Согласно результатам крупного РКИ THEMIS, в качестве кандидатов для совместного применения АСК и тикагрелора в дозе 60 мг 2 раза можно рассматривать больных с сахарным диабетом 2-го типа и наличием КБС, не переносивших ранее ИМ и инсульта [13]. При этом наиболее благоприятным соотношением пользы и риска оказалось среди перенесших чрескожное коронарное вмешательство.

Острый коронарный синдром. Стандартный подход к раннему лечению острого коронарного синдрома (ОКС) – сочетание АСК, блокатора $P2Y_{12}$ -рецептора тромбоцитов (тикагрелора, прасугрела, реже клопидогрела) и высоких (лечебных) доз парентерального введения антикоагулянта. В дальнейшем, если нет показаний к продолжению использования высоких (лечебных) доз антикоагулянтов, больные на протяжении года продолжают получать сочетание АСК и блокаторов $P2Y_{12}$ -рецептора тромбоцитов в течение 12 мес. В качестве опции для больных с высоким риском ишемических (тромботических) осложнений и невысоким риском кровотечений рассматривается сочетание АСК с клопидогрелом и ривароксабаном в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки.

Существует много возможностей индивидуализации состава и длительности антитромботической терапии после острого коронарного синдрома [14]:

1. Продление двойной антитромботической терапии у больных с сохраняющимся высоким риском ишемических (тромботических) событий и низким риском кровотечений. В РКИ изучено сочетание АСК и тикагрелора в дозе 60 мг 2 раза в сутки (у перенесших ИМ) или ривароксабана 2,5 мг

2 раза в сутки (табл. 1) [10, 11]. Официально предлагаемые критерии отбора больных аналогичны представленным выше для стабильной КБС (кроме того, что определение «диффузная многососудистая КБС» заменено на не более понятный термин «комплексная КБС») с дополнительным учетом технических особенностей выполненного коронарного стентирования [14].

2. Ранний переход с сочетания АСК с тикагрелором или прасугрелом на сочетание АСК с клопидогрелом у больных, подвергнутых коронарному стентированию. Это может быть сделано в ранние сроки заболевания с учетом полиморфизмов гена цитохрома 2C19, остаточной реактивности тромбоцитов, а также через 1 мес. после начала лечения при отсутствии ишемических осложнений без какого-либо лабораторного контроля [15–17]. В настоящее время такой подход рассматривают в качестве опции, прежде всего при трудностях продолжения лечения с использованием сочетания АСК с тикагрелором или прасугрелом [14].

3. Переход с сочетания АСК и тикагрелора в дозе 90 мг 2 раза в сутки на монотерапию тикагрелором в дозе 90 мг 2 раза в сутки, что обеспечивает существенное снижение риска кровотечений по сравнению с продолжением двойной антитромбоцитарной терапии. В настоящее время накоплено много данных РКИ, свидетельствующих о безопасности перехода на монотерапию тикагрелором через 1–3 мес. после коронарного стентирования, в т. ч. у больных со сложной коронарной анатомией и факторами риска коронарного тромбоза [18–20].

4. Переход с сочетания АСК с блокатором $P2Y_{12}$ -рецептора тромбоцитов на монотерапию клопидогрелом или АСК через 3 или 1 мес. после начала лечения. Хотя подобный подход может приводить к увеличению риска ИМ, его считают оправданным

для больных с высоким или очень высоким риском угрожающих жизни кровотечений соответственно [14, 21, 22].

Коронарная болезнь сердца у больных, нуждающихся в приеме высоких (лечебных) доз пероральных антикоагулянтов. Ряд больных с КБС нуждаются в длительном приеме высоких (лечебных) доз пероральных антикоагулянтов. К ним относятся пациенты с фибрилляцией/трепетанием предсердий, тромбом в полости левого желудочка, образовавшимся при остром ИМ, наличием механических протезов клапанов сердца, многие больные, перенесшие тромбоз глубоких вен и/или тромбоз эмболию легочных артерий. Обычный подход в этих случаях – замена антиагреганта на пероральный антикоагулянт, который способен защитить больного как от тромбоз эмболических осложнений, так и от коронарного тромбоза.

Трудности у данного контингента больных возникают после выполнения коронарного стентирования, поскольку долгое время господствовали представления о недостаточной эффективности пероральных антикоагулянтов в профилактике тромбоза стента и предпочтительности применения антиагрегантов. Это привело к стремлению длительно использовать сочетание высоких (лечебных) доз пероральных антикоагулянтов с двумя антиагрегантами (АСК и блокатор $P2Y_{12}$ -рецептора тромбоцитов, как правило, клопидогрел). Исследования последних лет показали, что, с одной стороны, подобная практика сопряжена с неприемлемо высоким риском кровотечений, с другой – сокращение длительности двойной антиагрегантной терапии не приводит к увеличению риска тромбоза стента. В итоге после коронарного стентирования у больных, нуждающихся в длительном приеме высоких (лечебных) доз пероральных антикоагулянтов, в настоящее время

рекомендуют отменить АСК в первую неделю (максимум – через 1 мес.) после коронарного стентирования, продолжив применение перорального антикоагулянта с клопидогрелом (реже – в качестве опции при ОКС и не более 6 мес. – с тикагрелором). Переход на монотерапию пероральным антикоагулянтом рекомендуется через 6 мес. после планового коронарного стентирования или через год у больных с ОКС [8, 14, 23, 24].

Решение о постоянном приеме антиагреганта (клопидогрела или АСК) в дополнение к высоким (лечебным) дозам пероральных антикоагулянтов возможно, но должно приниматься строго индивидуально для больных с сохраняющимся высоким риском тромботических осложнений атеросклероза и низким риском кровотечений. В настоящее время нет понимания, какими критериями следует руководствоваться у подобных больных, чтобы обеспечить приемлемое соотношение пользы и выраженного увеличения риска серьезных кровотечений.

ПЕРИФЕРИЧЕСКИЙ АТЕРОСКЛЕРОЗ

Подходы к анти тромботической терапии у больных с периферическим атеросклерозом, не нуждающихся в приеме высоких (лечебных) доз пероральных антикоагулянтов, суммированы в согласительном документе, подготовленном рабочими группами по тромбозу и кардиоваскулярной терапии Европейского кардиологического общества (табл. 2) [25]. В большинстве случаев при монотерапии средством выбора является АСК (кроме клинических проявлений атеросклероза артерий нижних конечностей и многососудистого атеросклероза, когда есть данные о предпочтительности клопидогрела). Она же лежит в основе комбинированной анти тромботической терапии у больных с клиническими проявлениями атеросклероза артерий

ТАБЛИЦА 2. Анти тромботическая терапия у стабильных больных с периферическим атеросклерозом, не нуждающихся в приеме высоких (лечебных) доз пероральных антикоагулянтов [25]
TABLE 2. Antithrombotic therapy in stable patients with peripheral atherosclerosis who do not require high (therapeutic) doses of oral anticoagulants [25]

Локализация атеросклероза	Хроническое течение (длительная терапия)		1–3 мес. после инвазивного вмешательства	
	С клиническими проявлениями	Без симптомов*	Хирургическая реконструкция	Эндоваскулярное вмешательство
Сонные артерии	АСК (клопидогрел) <i>АСК</i>	АСК (клопидогрел) <i>Без АТТ</i>	АСК (клопидогрел)	АСК и клопидогрел
Артерии верхних конечностей	АСК (клопидогрел) <i>АСК</i>	АСК (клопидогрел) <i>Без АТТ</i>	АСК	АСК и клопидогрел
Аорта	АСК (клопидогрел) <i>Без АТТ</i>	АСК (без АТТ) <i>Без АТТ</i>	АСК	АСК и клопидогрел
Почечные артерии	АСК (клопидогрел) <i>Без АТТ</i>	АСК (без АТТ) <i>Без АТТ</i>	АСК	АСК и клопидогрел
Артерии нижних конечностей	АСК и ривароксабан 2,5 мг 2 раза в сутки <i>Клопидогрел (АСК)</i>	<i>Без АТТ (если нет многососудистого атеросклероза)</i>	АСК + ривароксабан 2,5 мг 2 раза в сутки <i>Клопидогрел (АСК)</i>	АСК и ривароксабан 2,5 мг 2 раза в сутки с возможным добавлением клопидогрела на 1–3 мес. <i>(АСК и клопидогрел) Клопидогрел (АСК)</i>
Многососудистое поражение	АСК и ривароксабан 2,5 мг/сут <i>Клопидогрел (АСК)</i>			

Примечание. Жирным шрифтом выделена стандартная терапия (в скобках – альтернативный подход), курсивом – подход при высоком риске кровотечений; АТТ – анти тромботическая терапия; *При принятии решения о начале анти тромботической терапии принято учитывать наличие атеросклеротических бляшек, суживающих просвет сосуда более чем на 50%.

нижних конечностей, при многососудистом атеросклерозе, после стентирования. Вместе с тем далеко не для всех категорий больных с периферическим атеросклерозом накоплена достаточная доказательная база о роли длительного применения антиагрегантов. Это касается атеросклероза отдельных локализаций (артерий верхних конечностей, аорты, почечных артерий), а также бессимптомного стенозирующего атеросклероза. В последнем случае граница в степени стенозирования 50%, выше которой предлагают использовать антиагреганты, видится весьма условной и при накоплении новых фактов, скорее всего, будет пересматриваться. Нелогичным представляется также отказ от анти тромботической терапии при

бессимптомном стенозирующем атеросклерозе артерий нижних конечностей (если не вовлечены другие сосудистые бассейны). Основной причиной являются отрицательные результаты РКИ POPADAD, в котором у 1 276 бессимптомных больных не моложе 40 лет с сахарным диабетом и лодыжечно-плечевым индексом до 0,99 применение АСК в дозе 100 мг 1 раз в сутки не влияло на клинические исходы [26]. При этом в данном клиническом исследовании использовали слишком высокую верхнюю границу лодыжечно-плечевого индекса [27]. Очевидно, более определенный ответ о целесообразности применения антиагрегантов у больных с бессимптомным атеросклерозом артерий нижних конечностей могло бы

дать изучение с более точной верификацией локализации и тяжести стенозирующего атеросклероза.

Ишемический некардиоэмболический инсульт или транзиторная ишемическая атака. У больных с ишемическим инсультом, которым не проводилась тромболитическая терапия, в ряде РКИ, выполненных в 1990-х годах, доказана польза раннего начала применения АСК [28]. При малом некардиоэмболическом инсульте или транзиторной ишемической атаке с высоким риском рецидива в двух РКИ продемонстрирована польза от использования сочетания АСК с клопидогрелом при начале лечения с первых суток заболевания. В исследовании CHANCE, включавшем 5 170 больных с малым некардиоэмболическим инсультом или транзиторной ишемической атакой с умеренным или высоким риском рецидива, за 3 нед. применения сочетания АСК с клопидогрелом, по сравнению с монотерапией АСК, продемонстрировано снижение частоты ишемического инсульта без повышения опасности геморрагического инсульта и других серьезных кровотечений [29]. В исследовании THALES, включавшем 11 016 больных с малым или среднетяжелым некардиоэмболическим инсультом или транзиторной ишемической атакой с высоким риском рецидива, за 30 дней применения сочетания АСК с тикагрелором в дозе 90 мг 2 раза в сутки, по сравнению с монотерапией АСК, продемонстрировано снижение частоты ишемического инсульта при одновременном (но менее существенном) увеличении риска внутричерепных и других серьезных кровотечений [30].

По данным двух РКИ ESPS-2 и ESPRIT, во вторичной профилактике атеротромботического инсульта сочетание АСК и дипиридамола в дозе 200 мг 2 раза в сутки и лекарственной формы, обеспечивающей замедленное высвобождение действующего

вещества, оказалось эффективнее АСК без дополнительного повышения риска кровотечений [31, 32]. При прямом сопоставлении сочетаний клопидогрела с указанной дозой дипиридамола в крупном РКИ PROFESS, включавшем 20 332 больных с ишемическим инсультом в сочетании с сосудистыми факторами риска, клопидогрел оказался не менее эффективным, но имел преимущество в безопасности (при его использовании отмечалась более низкая частота крупных и внутричерепных кровотечений) [33]. Таким образом, клопидогрел видится предпочтительным антиагрегантом во вторичной профилактике ишемического некардиоэмболического инсульта, вызванного атеросклерозом церебральных артерий.

НЕКОТОРЫЕ ПРАКТИЧЕСКИ ВАЖНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ

Для обеспечения ожидаемого эффекта от применения АСК у конкретного больного важны надлежащая приверженность лечению и достаточная биодоступность действующего вещества.

С нерегулярным приемом АСК может быть связано большинство случаев индивидуальной «пониженной чувствительности» к препарату. Эта проблема представляется недооцененной, поскольку информация, полученная от больного, зачастую ненадежна. Так, у 136 больных при приеме таблеток, содержащих 75 мг ацетилсалициловой кислоты и не покрытых оболочкой, под контролем медсестры в стационаре повышенная степень агрегации тромбоцитов в ответ на арахидоновую кислоту была отмечена только в 4 (3%) случаях. Через 1 мес. после выписки у пришедших на визит она отмечалась уже у 19 (14%), а после приема препарата в присутствии медработника «неотвечившим» оказался только 1 из них [34].

Соответственно, важнейшей задачей деятельности медицинских работников являются разъяснения необходимости АСК и напоминания о важности ее регулярного приема.

В настоящее время для минимизации риска кровотечений используются низкие дозы АСК (75–100 мг в сутки), обеспечивающие выраженное (почти полное) подавление образования тромбосана B_2 . Соответственно, при снижении биодоступности есть угроза уменьшения клинического эффекта, особенно при наличии сопутствующих заболеваний и состояний, препятствующих фармакологическому эффекту АСК (инактивация циклооксигеназы 1-го типа в циркулирующих тромбоцитах). Такие условия создаются, в частности, у больных с ожирением, когда возможны более быстрая инактивация АСК в организме и более быстрое образование новых тромбоцитов, еще не контактировавших с АСК. Поэтому здесь может быть особенно важным использование лекарственных форм АСК, обеспечивающих наибольшую биодоступность. К ним относятся препараты, из которых АСК высвобождается в желудке, а не в верхних отделах тонкой кишки. Так, по данным рандомизированного одинарного слепого исследования у 40 больных с сочетанием ожирения и сахарного диабета 2-го типа недостаточное подавление образования тромбосана B_2 отмечено у 15,8% больных, получавших «простые» (немодифицированные) таблетки АСК, и у 52,8% больных, получавших таблетки АСК, покрытые кишечнорастворимой оболочкой [35]. Существуют и другие многочисленные свидетельства более низкой биодоступности лекарственных форм АСК, покрытых кишечнорастворимой оболочкой. Это справедливо и для лиц, не имеющих дополнительных факторов, способствующих снижению биодоступности АСК. Так, у 400 здоровых некурящих

добровольцев в возрасте 18–55 лет не было выявлено ни одного случая недостаточного эффекта АСК («резистентности» к ней) при добавлении действующего вещества к тромбоцитам в пробирке, а малый ответ на АСК, наблюдавшийся при ее приеме внутрь, был связан, как полагают, исключительно с применением таблеток, покрытых кишечнорастворимой оболочкой [36].

Вместе с тем в настоящее время нет доказательств того, что эти особенности больных с ожирением существенно влияют на клиническую эффективность лекарственных форм АСК, покрытых кишечнорастворимой оболочкой. Однако, принимая во внимание все известные обстоятельства, а также «отсутствие убедительных свидетельств преимущества по желудочно-кишечной безопасности у лекарственных форм АСК, покрытых кишечнорастворимой оболочкой, по сравнению с ее немодифицированными формами», эксперты рабочей группы Европейского кардиологического общества по тромбозам констатировали, что «немодифицированные формы АСК следует предпочесть у больных с индексом массы тела $\geq 35 \text{ кг/м}^2$ или массой тела $> 120 \text{ кг}$ » [37].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У больных с сердечно-сосудистым заболеванием, вызванным атеросклерозом, ацетилсалициловая кислота сохраняет позиции основного антитромботического препарата при монотерапии и обязательного компонента комбинированной антитромботической терапии для большинства клинических ситуаций. При применении ацетилсалициловой кислоты важно обеспечить надлежащую приверженность лечению и достаточную биодоступность действующего вещества.

Поступила / Received 29.05.2023
Поступила после рецензирования / Revised 12.06.2023
Принята в печать / Accepted 14.06.2023

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Naim C., Douziech M., Therasse E., Robillard P., Giroux M.F., Arsenault F. et al. Vulnerable atherosclerotic carotid plaque evaluation by ultrasound, computed tomography angiography, and magnetic resonance imaging: an overview. *Can Assoc Radiol J.* 2014;65(3):275–286. <https://doi.org/10.1016/j.carj.2013.05.003>.
2. Vergallo R., Crea F. Atherosclerotic Plaque Healing. *N Engl J Med.* 2020;383(9):846–857. <https://doi.org/10.1056/NEJMr2000317>.
3. Vergallo R., Porto I., D'Amario D., Annibali G., Galli M., Benenati S. et al. Coronary Atherosclerotic Phenotype and Plaque Healing in Patients With Recurrent Acute Coronary Syndromes Compared With Patients With Long-term Clinical Stability: An In Vivo Optical Coherence Tomography Study. *JAMA Cardiol.* 2019;4(4):321–329. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2019.0275>.
4. Kopczak A., Schindler A., Bayer-Karpinska A., Koch M.L., Sepp D., Zeller J. et al. Complicated Carotid Artery Plaques as a Cause of Cryptogenic Stroke. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(19):2212–2222. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.09.532>.
5. Baigent C., Blackwell L., Collins R., Emberson J., Godwin J., Peto R. et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet.* 2009;373(9678):1849–1860. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60503-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60503-1).
6. 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>.
7. Sundström J., Hedberg J., Thuresson M., Aarskog P., Johannesen K.M., Oldgren J. Low-Dose Aspirin Discontinuation and Risk of Cardiovascular Events: A Swedish Nationwide, Population-Based Cohort Study. *Circulation.* 2017;136(13):1183–1192. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028321>.
8. 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>.
9. Барбараш О.Л., Карпов Ю.А., Кашталап В.В., Бощенко А.А., Руда М.М., Акчурин Р.С. и др. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2020;(11):4076. <https://doi.org/10.15829/291560-4071-2020-4076>.
Barbarash O.L., Karpov Yu.A., Kashtalap V.V., Boschenko A.A., Ruda M.M., Akchurin R.S. et al. 2020 Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;(11):4076. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/291560-4071-2020-4076>.
10. Bonaca M.P., Bhatt D.L., Cohen M., Steg P.G., Storey R.F., Jensen E.C. et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2015;372(19):1791–1800. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1500857>.
11. Eikelboom J.W., Connolly S.J., Bosch J., Dagenais G.R., Hart R.G., Shestakovsky 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>.
12. Visseren F.L.J., Mach F., Smulders Y.M., Carballo D., Koskinas K.C., Bäck M. et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2021;42(34):3227–3337. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484>.
13. Steg P.G., Bhatt D.L., Simon T., Fox K., Mehta S.R., Harrington R.A. et al. Ticagrelor in Patients with Stable Coronary Disease and Diabetes. *N Engl J Med.* 2019;381(14):1309–1320. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1908077>.
14. 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>.
15. Sibbing D., Aradi D., Jacobshagen C., Gross L., Trenk D., Geisler T. et al. Guided de-escalation of antiplatelet treatment in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention (TROPICAL-ACS): a randomised, open-label, multicentre trial. *Lancet.* 2017;390(10104):1747–1757. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32155-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32155-4).
16. Claassens D.M.F., Vos G.J.A., Bergmeijer T.O., Hermanides R.S., van 't Hof A.W.J., van der Harst P. et al. A Genotype-Guided Strategy for Oral P2Y₁₂ Inhibitors in Primary PCI. *N Engl J Med.* 2019;381(17):1621–1631. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1907096>.

17. Kim C.J., Park M.W., Kim M.C., Choo E.H., Hwang B.H., Lee K.Y. et al. Unguided de-escalation from ticagrelor to clopidogrel in stabilised patients with acute myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention (TALOS-AMI): an investigator-initiated, open-label, multicentre, non-inferiority, randomised trial. *Lancet*. 2021;398(10308):1305–1316. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01445-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01445-8).
18. Bianco M., Careggio A., Destefanis P., Luciano A., Perrelli M.G., Quadri G. et al. P2Y12 inhibitors monotherapy after short course of dual antiplatelet therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of randomized clinical trials including 29 089 patients. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2021;7(3):196–205. <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvaa038>.
19. Hong S.J., Ahn C.M., Kim J.S., Kim B.K., Ko Y.G., Choi D. et al. Effect of ticagrelor monotherapy on mortality after percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis of randomized trials including 26 143 patients. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2022;8(1):48–55. <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvaa119>.
20. Mehran R., Baber U., Sharma S.K., Cohen D.J., Angiolillo D.J., Briguori C. et al. Ticagrelor with or without Aspirin in High-Risk Patients after PCI. *N Engl J Med*. 2019;381(21):2032–2042. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1908419>.
21. Hahn J.Y., Song Y.B., Oh J.H., Cho D.K., Lee J.B., Doh J.H. et al. 6-month versus 12-month or longer dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome (SMART-DATE): a randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet*. 2018;391(10127):1274–1284. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30493-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30493-8).
22. Watanabe H., Morimoto T., Natsuaki M., Yamamoto K., Obayashi Y., Ogita M. et al. Comparison of Clopidogrel Monotherapy After 1 to 2 Months of Dual Antiplatelet Therapy With 12 Months of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Acute Coronary Syndrome: The STOPDAPT-2 ACS Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*. 2022;7(4):407–417. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2021.5244>.
23. 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>.
24. Steffel J., Collins R., Antz M., Cornu P., Destege 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;23(10):1612–1676. <https://doi.org/10.1093/europace/euab065>.
25. Aboyans V., Bauersachs R., Mazzolai L., Brodmann M., Palomares J.F.R., Debus S. et al. Antithrombotic therapies in aortic and peripheral arterial diseases in 2021: a consensus document from the ESC working group on aorta and peripheral vascular diseases, the ESC working group on thrombosis, and the ESC working group on cardiovascular pharmacotherapy. *Eur Heart J*. 2021;42(39):4013–4024. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab390>.
26. Belch J., MacCuish A., Campbell I., Cobbe S., Taylor R., Prescott R. et al. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMJ*. 2008;337:a1840. <https://doi.org/10.1136/bmj.a1840>.
27. 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>.
28. CAST: randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischaemic stroke. CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group. *Lancet*. 1997;349(9066):1641–1649. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9186381>.

29. Wang Y., Wang Y., Zhao X., Liu L., Wang D., Wang C. et al. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med.* 2013;369(1):11–19. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1215340>.
30. Johnston S.C., Amarenco P., Denison H., Evans S.R., Himmelmann A., James S. et al. Ticagrelor and Aspirin or Aspirin Alone in Acute Ischemic Stroke or TIA. *N Engl J Med.* 2020;383(3):207–217. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1916870>.
31. Diener H.C., Cunha L., Forbes C., Sivenius J., Smets P., Lowenthal A. European Stroke Prevention Study. 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci.* 1996;143(1-2):1–13. [https://doi.org/10.1016/s0022-510x\(96\)00308-5](https://doi.org/10.1016/s0022-510x(96)00308-5).
32. Halkes P.H., van Gijn J., Kappelle L.J., Koudstaal P.J., Algra A. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. *Lancet.* 2006;367(9523):1665–1673. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)68734-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68734-5).
33. Sacco R.L., Diener H.C., Yusuf S., Cotton D., Ounpuu S., Lawton W.A. et al. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. *N Engl J Med.* 2008;359(12):1238–1251. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0805002>.
34. Cuisset T., Frere C., Quilici J., Gaborit B., Bali L., Poyet R. et al. Aspirin noncompliance is the major cause of “aspirin resistance” in patients undergoing coronary stenting. *Am Heart J.* 2009;157(5):889–893. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2009.02.013>.
35. Bhatt D.L., Grosser T., Dong J.F., Logan D., Jeske W., Angiolillo D.J. et al. Enteric Coating and Aspirin Nonresponsiveness in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(6):603–612. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.11.050>.
36. Grosser T., Fries S., Lawson J.A., Kapoor S.C., Grant G.R., FitzGerald G.A. Drug resistance and pseudoresistance: an unintended consequence of enteric coating aspirin. *Circulation.* 2013;127(3):377–385. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.117283>.
37. Rocca B., Fox K.A.A., Ajjan R.A., Andreotti F., Baigent C., Collet J.P. et al. Antithrombotic therapy and body mass: an expert position paper of the ESC Working Group on Thrombosis. *Eur Heart J.* 2018;39(19):1672–1686. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy066>.

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 переулок, д. 10; IYavelov@gnicpm.ru

Information about the author:

Igor S. Yavelov, Dr. Sci. (Med.), Head of Department, Department of Fundamental and Clinical Problems of Thrombosis in Non-communicable Diseases, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine; 10, Petroverigskiy Lane, Moscow, 101990, Russia; IYavelov@gnicpm.ru

Место дабигатрана в лечении больных фибрилляцией предсердий в свете современных рекомендаций

Е.С. Кропачева[✉], <https://orcid.org/0000-0002-3092-8593>, katekrab@list.ru

Е.П. Панченко, <https://orcid.org/0000-0002-1174-2574>, lizapanchenko@mail.ru

Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова; 121552, Россия, Москва, ул. Академика Чазова, д. 15а

Резюме

Настоящий обзор посвящен аспектам антикоагулянтной терапии у больных фибрилляцией предсердий в свете современного представления об этом виде аритмии как о полиморбидном непрерывно развивающимся синдроме. По мнению экспертов, в основу стратегии ведения указанной категории пациентов положена интегрированная оценка, включающая риск инсульта, наличие симптомов, оценку структурного заболевания сердца и обязательный учет сопутствующей патологии. В таком подходе назначение антикоагулянтной терапии как профилактики инсульта у больного фибрилляцией предсердий поставлено на первое место. При этом эксперты подчеркивают потребность в динамической переоценке рисков, а также использовании мультидисциплинарной команды специалистов для принятия сложного решения. В обзоре кратко изложены основные понятия комплексного подхода, описаны различные варианты клинических сценариев, включая аспекты антикоагулянтного сопровождения кардиоверсии и катетерной абляции, многокомпонентную терапию после проведения чрескожного коронарного вмешательства. Отдельная глава посвящена современным алгоритмам периперационного ведения больного, получающего пероральные антикоагулянты, в основу которой положена стратификация вмешательств по риску периперационных кровотечений и характеристика антикоагулянта, назначенного пациенту. Изложено место дабигатрана в первичной и вторичной профилактике инсульта и системных эмболий у больных фибрилляцией предсердий, приведены исследования, послужившие основой доказательной базы использования дабигатрана у больных фибрилляцией предсердий. Приведены данные регистровых наблюдений, метаанализов, посвященных оценке эффективности и безопасности дабигатрана у отдельных категорий пациентов (больных пожилого возраста, пациентов с хронической сердечной недостаточностью, сахарным диабетом), которые составляют основу принятия решения в реальной клинической практике.

Ключевые слова: антикоагулянтная терапия, инсульт, кровотечения, абляция, периперационная тактика

Для цитирования: Кропачева Е.С., Панченко Е.П. Место дабигатрана в лечении больных фибрилляцией предсердий в свете современных рекомендаций. *Атеротромбоз*. 2023;13(1):36–45. <https://doi.org/10.21518/at2023-002>.

Конфликт интересов: Е.С. Кропачева заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.П. Панченко участвует в клинических исследованиях: Pfizer, Bristol-Myers Squibb; Boehringer Ingelheim; SANOFI; AstraZeneca; Daiichi Sankyo Pharma Development; GlaxoSmithKline DMPK; является лектором: SANOFI, Takeda-NYCOMED, Boehringer Ingelheim, Pfizer, Bristol-Myers Squibb, Bayer, Lilly, AstraZeneca, GlaxoSmithKline, MEDICINES, Servier; является членом научного (консультативного) совета: SANOFI, Bayer, Lilly, AstraZeneca; Boehringer Ingelheim, Bayer, Pfizer, Bristol-Myers Squibb; Lilly; Servier.

The place of dabigatran in the treatment of patients with atrial fibrillation in the light of modern recommendations

Ekaterina S. Kropacheva[✉], <https://orcid.org/0000-0002-3092-8593>, katekrab@list.ru

Elizaveta P. Panchenko, <https://orcid.org/0000-0002-1174-2574>, lizapanchenko@mail.ru

National Medical Research Centre of Cardiology named after Academician Chazov St., Moscow, 121552, Russia

Abstract

This review is devoted to the aspects of anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation in the light of the modern understanding of this type of arrhythmia as a polymorbid continuously developing syndrome. According to experts, the management strategy of this category of patients is based on an integrated assessment, including the risk of stroke, the presence of symptoms, assessment of structural heart disease and mandatory accounting of concomitant pathology. In this approach, the appointment of anticoagulant therapy as a prevention of stroke in a patient with atrial fibrillation is put in the first place. At the same time, experts emphasize the need for a dynamic reassessment of risks, as well as the use of a multidisciplinary team of specialists to make a complex decision. The review summarizes the basic concepts of the integrated approach, describes various variants of clinical scenarios, including aspects of anticoagulant maintenance of cardioversion and catheter ablation, multicomponent therapy after percutaneous coronary intervention. A separate chapter is devoted to modern algorithms of perioperative management of a patient receiving oral anticoagulants, which is based on

the stratification of interventions according to the risk of perioperative bleeding and the characteristics of the anticoagulant prescribed to the patient. The place of dabigatran in the primary and secondary prevention of stroke and systemic embolism in patients with atrial fibrillation is described, studies that served as the basis of the evidence base for the use of dabigatran in patients with atrial fibrillation are presented. The data of register observations, meta-analyses devoted to the evaluation of the efficacy and safety of dabigatran in certain categories of patients (elderly patients, patients with chronic heart failure, diabetes mellitus) are presented, which form the basis of decision-making in real clinical practice.

Keywords: anticoagulant therapy, stroke, bleedings, ablation, perioperative tactics

For citation: Kropacheva E.S., Panchenko E.P. The place of dabigatran in the treatment of patients with atrial fibrillation in the light of modern recommendations. *Atherothrombosis*. 2023;13(1):36–45. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/at2023-002>.

Conflict of interest: E.S. Kropacheva declares no conflict of interest. E.P. Panchenko takes part in the clinical trials of Pfizer, Bristol-Myers Squibb; Boehringer Ingelheim; SANOFI; AstraZeneca; Daiichi Sankyo Pharma Development; GlaxoSmithKline DMPK; is a lecturer at SANOFI, Takeda-NYCOMED, Boehringer Ingelheim, Pfizer, Bristol-Myers Squibb, Bayer, Lilly, AstraZeneca, GlaxoSmithKline, MEDICINES, Servier; and is a member of the academic (advisory) boards of SANOFI, Bayer, Lilly, AstraZeneca; Boehringer Ingelheim, Bayer, Pfizer, Bristol-Myers Squibb; Lilly; Servier.

ВВЕДЕНИЕ

В соответствии с современными представлениями фибрилляция предсердий представляет собой полиморбидное непрерывно прогрессирующее заболевание. Основной стратегией ведения таких больных является комплексный интегрированный подход, внедрение которого продемонстрировало свое преимущество в отношении предотвращения тромбоэмболических, геморрагических осложнений и показало положительное влияние на смертность, ассоциировалось со снижением затрат на систему здравоохранения [1–3].

В таком подходе назначение антикоагулянтной терапии (АКТ) как профилактики инсульта у больного ФП поставлено на первое место. При этом эксперты подчеркивают потребность в динамической переоценке рисков, а также использования мультидисциплинарной команды специалистов для принятия сложного решения [1].

Для первичной и вторичной профилактики инсульта и системных эмболий у больных с ФП – прямые оральные антикоагулянты (ПОАК) или антагонисты витамина К. Для больных, не имеющих абсолютных показаний к использованию только варфарина (механический клапан сердца или митральный стеноз средней/тяжелой степени), необходимо отдавать предпочтение ПОАК. Помимо

профилактики инсульта и минимизации риска кровотечений, современный антикоагулянтный препарат должен иметь доказательную базу применения в различных клинических сценариях-кардиоверсиях: абляция, чрескожные коронарные вмешательства, периперационная тактика.

В РФ в настоящее время зарегистрировано четыре препарата, относящиеся к ПОАК: пероральный ингибитор тромбина дабигатран и три ингибитора Ха-фактора – апиксабан, ривароксабан и эдоксабан. В настоящем обзоре освещаются вопросы применения дабигатрана, а основные исследования, послужившие основой доказательной базы его применения, представлены в табл. 1 [4–8].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ RE-LY И RELY-ABLE

Дабигатран был первым препаратом из группы ПОАК, одобренным для использования больных ФП. Результаты исследования RE-LY были опубликованы в 2009 г. [4]. Дизайн исследования предусматривал сравнение двух фиксированных доз дабигатрана, назначаемых дважды в день (110 и 150 мг), с варфарином. Дозы дабигатрана были заслеплены, варфарин назначался открыто. По данным исследования RE-LY, дабигатран в дозе 150 мг x 2 р/сут продемонстрировал

ТАБЛИЦА 1. Исследования, послужившие основой доказательной базы использования дабигатрана у больных фибрилляцией предсердий [4–8]

TABLE 1. Studies that built the evidence base for administration of dabigatran in patients with atrial fibrillation [4–8]

Название исследования	Чему посвящено исследование	Некоторые аспекты дизайна	Основные результаты	Ссылка
RE-LY	Оценка эффективности и безопасности дабигатрана у больных ФП	Заслепленное сравнение двух фиксированных доз дабигатрана (110 или 150 мг дважды в день) с открытым сравнением с варфарином	Дабигатран 150 мг эффективнее варфарина предотвращал развитие инсульта и ССС при сопоставимой частоте кровотечений. Дабигатран 110 мг был сопоставим по эффективности с варфарином, но более безопасен. Обе дозы дабигатрана безопаснее варфарина в отношении ВЧК, но дабигатран 150 мг повышал относительный риск ЖКК	[4]
RELY-ABLE	Оценка длительной терапии дабигатраном у больных ФП	Двухлетнее наблюдение за больными, завершившими участие в исследовании RE-LY	Воспроизведены основные результаты исследования RE-LY	[5]
RE-ALIGN	Оценка использования дабигатрана у больных ФП, перенесших протезирование АК/МК	Рандомизация в группы дабигатрана (150, 220 или 300 мг два раза в день) или варфарина в соотношении 2:1	Исследование было досрочно прекращено из-за повышенного числа тромбоэмболических осложнений и кровотечений в группе дабигатрана	[6]
RE-CIRCUIT trial	Оценка эффективности и безопасности использования дабигатрана при проведении катетерной абляции	Сравнение перипроцедурального назначения дабигатрана и варфарина (рандомизированных в соотношении 1:1) у пациентов, подвергнутых катетерной абляции	Частота крупных кровотечений была ниже при применении дабигатрана, чем варфарина. Тромбоэмболических осложнений на фоне терапии дабигатраном не было	[7]
REDUAL-PCI	Оценка эффективности и безопасности использования дабигатрана в сочетании с антиагрегантом у больных ФП после ЧКВ	Сравнение дабигатрана в составе двойной терапии с варфарином в составе тройной антитромботической терапии	Обе дозы дабигатрана в составе двойной терапии, по сравнению с варфарином в составе тройной терапии, вызывали меньше кровотечений. При терапии дабигатраном 110 мг выявлена не достигшая статистической разницы тенденция к большей частоте тромботических осложнений и смерти	[8]

Примечание. АК/МК – аортальный клапан/митральный клапан, ВЧК – внутричерепные кровотечения, ЖКК – желудочно-кишечное кровотечение, ССС – сердечно-сосудистая смерть, ФП – фибрилляция предсердий, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.

преимущество перед варфарином в профилактике ишемического инсульта/системных эмболий, а также снижении сердечно-сосудистой смерти. Эффективность дабигатрана в дозе 110 мг дважды в день была сопоставима с варфарином.

Ежегодная частота больших кровотечений была сопоставима среди больных, получавших дозу дабигатрана 150 мг и варфарин. Тем не менее следует отметить, что число

жизнеугрожающих кровотечений и внутричерепных кровоизлияний было достоверно ниже среди больных, получавших обе дозы дабигатрана, по сравнению с больными, получавшими варфарин. Отдельная оценка показала, что дабигатран в дозе 150 мг повышает относительный риск кровотечений из желудочно-кишечного тракта.

Более чем двухлетнее наблюдение за больными, завершившими участие

в исследовании RE-LY, было предусмотрено исследованием RELY-ABLE [5]. Данное исследование фактически воспроизвело результаты, полученные ранее: для обеих доз дабигатрана (110 и 150 мг 2 раза в день) частота ишемических, геморрагических и фатальных событий была сопоставима с таковой в исследовании RE-LY.

НАЗНАЧЕНИЕ ДАБИГАТРАНА У БОЛЬНЫХ С ПРОТЕЗИРОВАННЫМИ КЛАПАНАМИ СЕРДЦА

После полученных результатов о преимуществе дабигатрана у больных ФП, не имеющих поражения клапанов сердца, было запланировано исследование RE-ALIGN [6], в которое предполагалось включать больных, перенесших протезирование митрального и аортального клапанов с целью сравнения у них эффективности терапии дабигатраном по сравнению с варфарином. Исследование было досрочно прекращено из-за повышенного числа тромбоэмболических осложнений и кровотечений среди пациентов в группе дабигатрана. Именно исследование RE-ALIGN, а также ряд опубликованных клинических случаев о развитии тромбоза протезированного клапана сердца послужили основой для постулата, который записан во всех национальных рекомендациях: больным ФП, имеющим искусственный клапан сердца, назначение любого ПОАК противопоказано.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ДАБИГАТРАНА У ОТДЕЛЬНЫХ КАТЕГОРИЙ ПАЦИЕНТОВ

За последние несколько лет появились данные метаанализов, в т. ч. посвященные эффективности и безопасности применения ПОАК у отдельных категорий пациентов: пожилых, больных с различной функцией почек, с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), с сахарным диабетом и т. д.

ВЛИЯНИЕ ВОЗРАСТА НА ПРОФИЛЬ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ДАБИГАТРАНА

Субанализ исследования RE-LY выявил влияние возраста на безопасность терапии дабигатраном в дозе 150 мг x 2 р/сут. При отдельной оценке больных моложе 75 лет было выявлено преимущество дабигатрана, в том время как при отдельной оценке больных старше 75 лет частота больших кровотечений была сопоставима с варфарином [9]. Анализ наблюдательного когортного исследование Medicare, включившего более 67 000 больных, получавших дабигатран, показал подобные результаты: по сравнению с варфарином риск больших желудочно-кишечных кровотечений в группе дабигатрана был выше у женщин старше 75 лет и у мужчин старше 85 лет [10].

Таким образом, учитывая достоверное снижение ишемического инсульта на фоне терапии дабигатраном в дозе 150 мг и сопоставимый профиль безопасности у пациентов до 75 лет, предпочтение при назначении данного препарата следует отдавать полной дозе препарата как обеспечивающей максимальную защиту от тромбоэмболических осложнений.

ВЛИЯНИЕ ФУНКЦИИ ПОЧЕК НА ПРОФИЛЬ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ДАБИГАТРАНА

Известно, что величина клиренса креатинина (КлКр) менее 30 мл/мин является противопоказанием для назначения дабигатрана.

Опираясь на известные ранее данные метаанализа [11], можно отметить, что у пациентов с нормальной функцией почек дабигатран в дозе 150 мг продемонстрировал себя наиболее эффективным препаратом по сравнению с другими антикоагулянтами. А наиболее безопасным у указанной категории пациентов показал себя

дабигатран в дозе 110 мг. Данная позиция дабигатрана подтвердилась и при отдельном субанализе больных с незначительным снижением почечной функции (КлКр 50–80 мл/мин).

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ДАБИГАТРАНА У БОЛЬНЫХ С ХСН

Данные ретроспективного когортного исследования [12], включившего около 50 000 больных, начавших принимать антикоагулянты с октября 2010 по август 2017 г., показали, что профиль безопасности у больных с ФП и ХСН достоверно лучше на фоне приема ПОАК по сравнению с варфарином. В целом у пациентов с ФП и ХСН апиксабан и дабигатран, но не ривароксабан были связаны с меньшим числом всех кровотечений и смертельных исходов, чем варфарин. Практически важным выводом данного исследования является выявление снижения функции почек как достоверного фактора риска кровотечений у указанной категории больных.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ДАБИГАТРАНА У БОЛЬНЫХ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Результаты метаанализа, посвященного отдельной оценке АКТ у больных ФП с сахарным диабетом, в целом воспроизвели результаты, известные ранее. Метаанализ подтвердил высокую эффективность дабигатрана в дозе 150 мг у указанной категории больных. Самым безопасным препаратом для предотвращения серьезных кровотечений у больных с сахарным диабетом оказался эдоксабан, за ним следовали дабигатран 110 мг и ривароксабан [13]. Тем не менее авторы подчеркнули необходимость учета и других аспектов (в первую очередь поражение почек), которые могут повлиять на результаты лечения у конкретного пациента.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ДАБИГАТРАНА ПРИ ПРОВЕДЕНИИ КАРДИОВЕРСИИ

Впервые доказательная база использования дабигатрана при проведении кардиоверсии была получена в исследовании RE-LY, в рамках которого было выполнено около 2 000 кардиоверсий, не показавших различий в частоте нормализационных тромбоэмболий в группах дабигатрана и варфарина.

В дальнейшем метаанализ 2018 г., включивший четыре рандомизированных клинических исследований (RE-LY, ROCKET-AF, ARISTOTLE, ENGAGE AF-TIMI 48), а также специально спланированные исследования (X-VerT, ENSURE-AF, EMANATE trials), подтвердил возможность использования ПОАК при кардиоверсии [14], что нашло свое отражение в обновленных клинических рекомендациях. ПОАК рекомендованы у пациентов с ФП при проведении кардиоверсии с такой же эффективностью и безопасностью, как и варфарин.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ДАБИГАТРАНА ПРИ ПРОВЕДЕНИИ АБЛЯЦИИ

Данные об эффективности и безопасности использования ПОАК доступны с 2015 г. Рандомизированное исследование the RE-CIRCUIT trial сравнивало перипроцедуральное назначение дабигатрана и варфарина у 635 пациентов, подвергнутых катетерной абляции [7]. Частота крупных кровотечений во время и в течение 8 нед. после абляции была ниже при применении дабигатрана, чем варфарина (1,6% против 6,9%, $p < 0,001$). Дабигатран ассоциировался с меньшим количеством перипроцедуральных тампонад и паховых гематом, чем варфарин. Одно тромбоэмболическое событие произошло в группе варфарина.

С момента публикации исследований отдельных препаратов из группы ПОАК был

проведен метаанализ, включивший более 12 000 больных, получавших ПОАК во время катетерной абляции. Он подтвердил сопоставимую частоту тромбоэмболических и геморрагических осложнений у больных, получающих ПОАК и варфарин [15]. Эффективность использования ПОАК указана во всех рекомендательных документах с самым высоким классом и уровнем доказанности [1, 2, 16].

У пациентов, получающих пероральные антикоагулянты, все экспертные документы выступают за выполнение абляции без прерывания терапии [17, 18]. Этот подход получил название «истинно непрерывный», когда приняты все дозы препарата независимо от времени проведения абляции. При этом допустимым и принятым в ряде клиник является пропуск одной дозы апиксабана и дабигатрана (как препаратов, принимаемых дважды в сутки) с целью минимизации периоперационных кровотечений (в первую очередь гемотампонады).

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ДАБИГАТРАНА В СОСТАВЕ МНОГОКОМПОНЕНТНОЙ АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

В настоящее время все эксперты единодушны в том, что в составе многокомпонентной антитромботической терапии, назначаемой после стентирования как в связи с острым коронарным синдромом, так и при плановом ЧКВ, необходимо отдавать предпочтение ПОАК, если у больного нет противопоказаний к их использованию.

Известно, что риск кровотечений прямо пропорционален количеству используемых антитромботических препаратов [19]. Так, субанализ исследования RE-LY [20] показал, что риск кровотечений повышался в 2 раза при добавлении аспирина и был сопоставим для дабигатрана в дозах 110 и 150 мг 2 р/сут и варфарина.

Доказательной базой назначения дабигатрана у больных ФП после чрескожных коронарных вмешательств (в половине случаев в связи с острым коронарным синдромом) послужило исследование REDUAL-PCI [8], предусматривавшее сравнение дабигатрана в составе двойной терапии с варфарином в составе тройной антитромботической терапии. В качестве блокатора P2Y₁₂-рецепторов в подавляющем большинстве случаев назначался клопидогрел. Сроки многокомпонентной терапии (до 1 или 3 мес.) были регламентированы типом стента.

Двойная терапия (дабигатран в обеих дозах плюс аспирин), по сравнению с варфарином в составе тройной терапии, показала лучший профиль безопасности. Исключением явились пожилые пациенты старше 80 лет в США, получающие дабигатран в дозе 150 мг, т. к. доза 110 мг в США не зарегистрирована.

Данное исследование не обладало достаточной мощностью для достоверной оценки ишемических событий. При объединении обеих доз дабигатрана суммарная конечная точка эффективности дабигатрана и варфарина была сопоставима. При отдельной оценке больных, получавших дабигатран в дозе 110 мг в сутки, обращала на себя внимание тенденция к большей частоте тромбоэмболии или смерти и инфаркта миокарда, однако разница не была статистически значимой.

Основной мерой повышения безопасности комбинированной антитромботической терапии является минимизация длительности тройной терапии (сочетания перорального антикоагулянта с двумя антиагрегантами). Все рекомендательные документы последнего времени [1, 21, 22] выступают за раннее прекращение приема аспирина (≤ 1 нед.) как базовую стратегию. В случае решения о более долгом применении тройной терапии ее длительность не должна

превышать 1 мес. даже для больных, перенесших острый коронарный синдром.

До 2019 г. эксперты рекомендовали в составе многокомпонентной антитромботической терапии назначать ПОАК в уменьшенных дозах [23–25]. Современные рекомендательные документы [1, 21, 22] выступают за преимущество назначения полной дозы ПОАК, при этом сниженную дозу (дабигатран 110 мг дважды в сутки) можно рассмотреть у больных, имеющих повышенный риск кровотечений.

ПЕРИОПЕРАЦИОННОЕ ВЕДЕНИЕ БОЛЬНОГО, ПОЛУЧАЮЩЕГО ДАБИГАТРАН

В основу современного алгоритма периоперационного ведения больного, получающего пероральные антикоагулянты, положена стратификация вмешательств по риску периоперационных кровотечений и характеристика антикоагулянта, назначенного пациенту [1, 21].

Больному, получавшему дабигатран, инвазивные вмешательства с минимальным риском кровотечений разумно проводить без отмены препарата. В том случае если предстоит вмешательство, связанное

с низким риском кровотечений, разумным будет пропуск дабигатрана вечером накануне и утром в день вмешательства. При проведении диагностических или хирургических вмешательствах, ассоциированных с высоким риском кровотечений, все ПОАК должны быть отменены минимум за 48 ч. Это минимальное время отмены должно быть увеличено у больного, получавшего дабигатран на 12 ч при КлКр 50–79 мл/мин и на 24 ч при КлКр 30–49 мл/мин. После операции прием дабигатрана можно возобновить в интервале 24–48 ч в зависимости от стабильности пациента и адекватности гемостаза. Схемы периоперационной тактики у больного, получающего дабигатран, указаны в табл. 2.

ВЫБОР ДОЗЫ ПРЯМОГО ОРАЛЬНОГО АНТИКОАГУЛЯНТА

Данными больших наблюдательных исследований подтверждено, что необоснованное снижение дозы ПОАК повышает риск инсульта/системной эмболии, госпитализации и смерти, не имея преимуществ с точки зрения безопасности лечения [1, 21, 26]. В этой связи эксперты подчеркивают выбор полной дозы ПОАК в рутинных ситуациях,

ТАБЛИЦА 2. Схемы периоперационной тактики у больного, получающего дабигатран
TABLE 2. Schemes of perioperative management in a patient receiving dabigatran

Периоперационный риск кровотечений	Величина клиренса креатинина		
	≥80 мл/мин	50–79 мл/мин	30–49 мл/мин
Минимальный (стоматологические вмешательства, небольшие дерматологические операции, удаление катаракты)	Проводить без отмены препарата (возможен пропуск одной дозы препарата)		
Низкий (ЧКВ лучевым доступом, имплантация ЭКС/КВД, биопсия желудка/простаты/мочевого пузыря)	Прием за 24 ч до вмешательства	Прием за 36 ч до вмешательства	Прием за 48 ч до вмешательства
Высокий (кардиохирургические операции, операции на аорте и ее ветвях, операции на органах грудной, брюшной полости, органах малого таза, крупных суставах, сложная эндоскопия ЖКТ, биопсия печени/почки)	Прием за 48 ч до вмешательства	Прием за 72 ч до вмешательства	Прием за 96 ч до вмешательства

Примечание. ЖКТ – желудочно-кишечный тракт, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, ЭКС/КВД – электрокардиостимулятор/кардиовертер-дефибриллятор.

а назначение сниженной дозы ограничивать специальными показаниями.

Сниженную дозу 110 мг 2 раза в день разумно назначать больным ≥ 80 лет или при сопутствующей терапии верапамилом. Ранее величина клиренса креатинина 30–49 мл/мин сама по себе являлась основанием для выбора сниженной дозы дабигатрана. Но начиная с 2018 г. в рекомендательных документах [1, 21] имеется указание на то, что величина клиренса креатинина 30–49 мл/мин не является облигатным критерием снижения дозы выбора. Дозу 110 мг х 2 р/д разумно предпочесть при повышенном риске желудочно-кишечных кровотечений, у больных с клиренсом креатинина 30–50 мл/мин и у пациентов в возрасте 75–80 лет.

ПРЕПАРАТ ДАБИКСОМ

Компания КРКА разработала воспроизведенный препарат Дабиксом с подтвержденной биоэквивалентностью по отношению к референтному препарату Прадакса® "Берингер Ингельхайм". Биоэквивалентность была подтверждена рандомизированным четырех-этапным перекрестным с приемом препаратов в двух последовательностях (с периодом отмычки 7 дней) исследованием на 60 здоровых добровольцах мужского пола в возрасте от 18 до 55 лет, европеоидной расы, с индексом массы тела от 18,5 до 30 кг/м². Профили «концентрация – время», построенные

на основе средних арифметических значений концентрации неконъюгированного и общего дабигатрана, были схожими для исследуемого препарата и препарата сравнения, что позволяет говорить о том, что препарат Дабиксом, капсулы 150 мг (ООО «КРКА-РУС», РФ) имеет эквивалентную скорость и степень абсорбции в сравнении с референтным препаратом Прадакса®, капсулы 150 мг «Берингер Ингельхайм»¹.

Появление препарата Дабиксом расширяет возможности применения дабигатрана в реальной клинической практике за счет доступности препарата.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современный антикоагулянтный препарат, назначаемый в большинстве случаев фибрилляции предсердий на неопределенно долгий срок, должен иметь доказательную базу и включать возможности использования в различных клинических ситуациях, что будет являться отражением интегрированного подхода к ведению указанной категории больных.

Поступила / Received 01.06.2023
Поступила после рецензирования / Revised 14.06.2023
Принята в печать / Accepted 15.06.2023

¹ Сравнительное фармакокинетическое исследование биоэквивалентности препаратов Дабигатран этексилат (ООО «КРКА-РУС», Россия) и Прадакса® "Берингер Ингельхайм" у здоровых добровольцев. Неопубликованные данные, ООО «КРКА-РУС» 2020.

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 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. Lip G.Y.H. The ABC pathway: an integrated approach to improve AF management. *Nat Rev Cardiol.* 2017;14(11):627–628. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2017.153>.
3. Yoon M., Yang P.S., Jang E., Yu H.T., Kim T.H., Uhm J.S. et al. Improved Population-Based Clinical Outcomes of Patients with Atrial Fibrillation by Compliance with the Simple ABC (Atrial Fibrillation Better Care) Pathway

- for Integrated Care Management: A Nationwide Cohort Study. *Thromb Haemost.* 2019;119(10):1695–1703. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1693516>.
4. 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>.
5. Connolly S.J., Wallentin L., Ezekowitz M.D., Eikelboom J., Oldgren J., Reilly P.A. et al. The Long-Term Multicenter Observational Study of Dabigatran Treatment in Patients With Atrial Fibrillation (RELY-ABLE) Study. *Circulation.* 2013;128(3):237–243. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.001139>.
6. Eikelboom J.W., Connolly S.J., Brueckmann M., Granger C.B., Kappetein A.P., Mack M.J. et al. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med.* 2013;369(13):1206–1214. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1300615>.
7. Calkins H., Willems S., Gerstenfeld E.P., Verma A., Schilling R., Hohnloser S.H. et al. Uninterrupted Dabigatran versus Warfarin for Ablation in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2017;376(17):1627–1636. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1701005>.
8. 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>.
9. 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>.
10. Graham D.J., Reichman M.E., Wernecke M., Zhang R., Southworth M.R., Levenson M. et al. Cardiovascular, bleeding, and mortality risks in elderly Medicare patients treated with dabigatran or warfarin for nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation.* 2015;131(2):157–164. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.012061>.
11. Jin H., Zhu K., Wang L., Li Y., Meng J., Zhi H. Efficacy and Safety of Non-Vitamin K Anticoagulants for Atrial Fibrillation in Relation to Different Renal Function Levels: A Network Meta-Analysis. *Cardiovasc Ther.* 2020;2020:2683740. <https://doi.org/10.1155/2020/2683740>.
12. Jackevicius C.A., Lu L., Ghaznvi Z., Warner A.L. Bleeding Risk of Direct Oral Anticoagulants in Patients With Heart Failure And Atrial Fibrillation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2021;14(2):e007230. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.120.007230>.
13. Jin H., Zhu K., Wang L., Zhi H. A network meta-analysis of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants versus warfarin in patients with atrial fibrillation and diabetes mellitus. *Acta Cardiol.* 2021;76(9):960–969. <https://doi.org/10.1080/00015385.2020.1869671>.
14. Brunetti N.D., Tarantino N., De Gennaro L., Correale M., Santoro F., Di Biase M. Direct oral anti-coagulants compared to vitamin-K antagonists in cardioversion of atrial fibrillation: an updated meta-analysis. *J Thromb Thrombolysis.* 2018;45(4):550–556. <https://doi.org/10.1007/s11239-018-1622-5>.
15. Liu X.H., Gao X.F., Chen C.F., Chen B., Xu Y.Z. Thromboembolism and bleeding risk in atrial fibrillation ablation with uninterrupted anticoagulation between new oral anticoagulants and vitamin K antagonists: insights from an updated meta-analysis. *J Thromb Thrombolysis.* 2020;50(1):201–210. <https://doi.org/10.1007/s11239-019-01989-5>.
16. Calkins H., Hindricks G., Cappato R., Kim Y.H., Saad E.B., Aguinaga L. et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm.* 2017;14(10):e275–e444. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2017.05.012>.
17. Kino T., Kagimoto M., Yamada T., Ishii S., Asai M., Asano S. et al. Optimal Anticoagulant Strategy for Periprocedural Management of Atrial Fibrillation Ablation: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *J Clin Med.* 2022;11(7):1872. <https://doi.org/10.3390/jcm11071872>.
18. Nogami A., Harada T., Sekiguchi Y., Otani R., Yoshida Y., Yoshida K. et al. Safety and Efficacy of Minimally Interrupted Dabigatran vs Uninterrupted Warfarin Therapy in Adults Undergoing Atrial Fibrillation Catheter Ablation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open.* 2019;2(4):e191994. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.1994>.
19. van Rein N., Heide-Jørgensen U., Lijfering W.M., Dekkers O.M., Sørensen H.T., Cannegieter S.C. Major Bleeding Rates in Atrial Fibrillation Patients on Single, Dual, or Triple Antithrombotic Therapy. *Circulation.* 2019;139(6):775–786. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036248>.
20. Dans A.L., Connolly S.J., Wallentin L., Yang S., Nakamya J., Brueckmann M. et al. Concomitant use of antiplatelet therapy with dabigatran or warfarin in the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) trial. *Circulation.* 2013;127(5):634–640. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.115386>.

21. 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;23(10):1612–1676. <https://doi.org/10.1093/europace/euab065>.
22. Lawton J.S., Tamis-Holland J.E., Bangalore S., Bates E.R., Beckie T.M., Bischoff J.M. et al. 2021 ACC/AHA/SCAI Guideline for Coronary Artery Revascularization: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022;145(3):e4–e17. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001039>.
23. 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>.
24. 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>.
25. 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>.
26. 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>.

Информация об авторах:

Кропачева Екатерина Станиславовна, к.м.н., старший научный сотрудник отдела клинических проблем атеротромбоза, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова; 121552, Россия, Москва, ул. Академика Чазова, д. 15а; katekrab@list.ru

Панченко Елизавета Павловна, д.м.н., профессор, руководитель отдела клинических проблем атеротромбоза, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова; 121552, Россия, Москва, ул. Академика Чазова, д. 15а; lizapanchenko@mail.ru

Information about the authors:

Ekaterina S. Kropacheva, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Clinical Problems of Atherothrombosis, National Medical Research Centre of Cardiology named after Academician E.I. Chazov; 15a, Academician Chazov St., Moscow, 121552, Russia; katekrab@list.ru

Elizaveta P. Panchenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Clinical Problems of Atherothrombosis, National Medical Research Centre of Cardiology named after Academician E.I. Chazov; 15a, Academician Chazov St., Moscow, 121552, Russia; lizapanchenko@mail.ru

Необходимость определения остаточных концентраций прямых оральных антикоагулянтов у больных фибрилляцией предсердий, подвергнутых транскатетерной имплантации аортального клапана

А.И. Староверова[✉], <https://orcid.org/0000-0001-5788-5880>, adiy-sun@mail.ru

Е.С. Кропачева, <https://orcid.org/0000-0002-3092-8593>, katekrab@list.ru

А.Б. Добровольский, <https://orcid.org/0000-0001-5397-6857>, abdobrovolsky@inbox.ru

Е.В. Титаева, <https://orcid.org/0000-0001-5271-9074>, evlti@mail.ru

Е.П. Панченко, <https://orcid.org/0000-0002-1174-2574>, lizapanchenko@mail.ru

Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова; 121552, Россия, Москва, ул. Академика Чазова, д. 15а

Резюме

Введение. Удлинение периода отмены прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) перед вмешательством является недопустимым.

Хроническая болезнь почек (ХБП), нарушение функции печени, экстремально низкая или высокая масса тела, хроническая сердечная недостаточность (ХСН), а также возраст > 90 лет способны увеличить содержание ПОАК. Рутинный лабораторный контроль при терапии ПОАК не требуется, однако существуют коагуляционные тесты, позволяющие судить о присутствии препарата в крови.

Длительность прерывания ПОАК и целесообразность оценки остаточных концентраций антикоагулянта перед вмешательством с высоким риском кровотечения у особой категории пациентов требует уточнения.

Цель. Определить остаточные концентрации антикоагулянтов и их связь с риском периперационных кровотечений у пациентов с ФП, принимающих ПОАК, в образцах крови, взятых непосредственно перед ТИАК.

Материалы и методы. 94 пациента с ФП, включенных в исследование, отличались старческим возрастом, высоким риском ТО, множественным сопутствующим заболеваниями и широкой распространенностью старческой астении. Концентрации апиксабана и ривароксабана определяли по величине анти-Ха-активности и контрольных плазм с нормальным уровнем факторов свертывания (производства Diagnostica Stago, Франция).

Результаты. Медиана времени отмены ПОАК перед операцией ТИАК составила 60 ч (47,5; 72), однако у 1/5 больных (19,2%) концентрация ПОАК превышала 30 нг/мл и у этих больных чаще встречалась ХБП 3-й и более стадии. Наше исследование показало взаимосвязь концентрации ПОАК с длительностью периода их отмены. Тем не менее связи концентрации ПОАК с кровотечениями, случившимися в периперационный период, обнаружить не удалось. Пациенты с признаками ХБП были старше и имели более низкий ИМТ по сравнению с пациентами, у которых ХБП не было.

Выводы. Наши данные показали взаимосвязь концентрации ПОАК с длительностью периода их отмены. Связи концентрации ПОАК с кровотечениями не обнаружено.

Ключевые слова: периперационная тактика, отмена антикоагулянта, коагуляционные тесты, анти-Ха-активность, разведенное тромбиновое время, апиксабан, ривароксабан, дабигатран, хроническая болезнь почек, высокий риск кровотечений

Для цитирования: Староверова А.И., Кропачева Е.С., Добровольский А.Б., Титаева Е.В., Панченко Е.П. Необходимость определения остаточных концентраций прямых оральных антикоагулянтов у больных фибрилляцией предсердий, подвергнутых транскатетерной имплантации аортального клапана. *Атеротромбоз*. 2023;13(1):46–57. <https://doi.org/10.21518/at2023-008>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Need to determine the residual concentrations of direct oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation undergoing transcatheter implantation of the aortic valve

Aleksandra I. Staroverova[✉], <https://orcid.org/0000-0001-5788-5880>, adiy-sun@mail.ru

Ekaterina S. Kropacheva, <https://orcid.org/0000-0002-3092-8593>, katekrab@list.ru

Anatoly B. Dobrovolsky, <https://orcid.org/0000-0001-5397-6857>, abdobrovolsky@inbox.ru

Elena V. Titaeva, <https://orcid.org/0000-0001-5271-9074>, evlti@mail.ru

Elizaveta P. Panchenko, <https://orcid.org/0000-0002-1174-2574>, lizapanchenko@mail.ru

National Medical Research Centre of Cardiology named after Academician E.I. Chazov; 15a, Academician Chazov St., Moscow, 121552, Russia

Abstract

Introduction. Lengthening the period of direct oral anticoagulant (DOAC) withdrawal before intervention is not allowed. Chronic kidney disease (CKD), impaired liver function, extremely low or high body mass, chronic heart failure (CHF), and age > 90 years can increase blood DOAC levels. DOAC therapy does not require routine laboratory monitoring. However, there are coagulation tests that can be used to detect the presence of a drug in blood. Duration of DOAC discontinuation and the appropriateness of assessing residual anticoagulant concentrations before intervention with a high bleeding risk in a special category of patients is to be defined.

Aim. To measure residual concentrations of anticoagulants and their association with perioperative bleeding risk in patients with AF using DOACs in blood samples collected immediately before TAVI.

Materials and methods. The 94 patients with atrial fibrillation (AF) included in the study were characterized by senile age, a high risk of thromboembolic complication (TC), many comorbidities, and a high prevalence of senile asthenia. The apixaban and rivaroxaban concentrations were measured according to the value of anti-Xa activity and control plasmas with normal levels of coagulation factors (Diagnostic Stago, France).

Results. The median time of DOAC withdrawal before TAVI was 60 hours [47.5; 72]. However, the DOAC concentration exceeded 30 ng/ml in 1/5 patients (19.2%), and stage 3 or more CKD was more common in these patients. Our study showed the relationship between DOAC concentration and the duration of DOAC withdrawal period. However, the relationship between DOAC concentration and bleeding that occurred in the perioperative period could not be found. Patients with signs of CKD were older and had lower BMI as compared to patients without CKD.

Conclusion. Our data showed the relationship between the DOAC concentration and the duration of DOAC withdrawal period. No relationship was found between DOAC concentrations and bleeding.

Keywords: perioperative management, anticoagulant withdrawal, coagulation tests, anti-Xa activity, diluted thrombin time, apixaban, rivaroxaban, dabigatran, chronic kidney disease, high bleeding risk

For citation: Staroverova A.I., Kropacheva E.S., Dobrovolsky A.B., Titaeva E.V., Panchenko E.P. Need to determine the residual concentrations of direct oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation undergoing transcatheter implantation of the aortic valve. *Atherothrombosis*. 2023;13(1):46–57. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/at2023-008>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Одним из известных факторов риска кровотечений у больных фибрилляцией предсердий (ФП), получающих антикоагулянтную терапию, являются инвазивные вмешательства, потребность в которых с возрастом только повышается.

Основным фактором, обуславливающим оптимальный подход к периоперационной антикоагуляции, являются стратификации вмешательства по риску кровотечений. Для пациентов, получающих прямые оральные антикоагулянты (ПОАК), мерами для снижения частоты периоперационных кровотечений является своевременная отмена препарата, исходя из вида вмешательства, типа антикоагулянта и функции почек.

Вмешательства с низким риском кровотечений требуют пропуска 1–2 доз ПОАК. В то же время операции с высоким риском

периоперационных кровотечений требуют отмены ПОАК как минимум за 48 ч до вмешательства (с возможным удлинением времени отмены для больного с признаками ХБП, особенно при терапии дабигатраном) [1]. Большинство кардиологических вмешательств, в частности проведение транскатетерной имплантации аортального клапана (ТИАК), ассоциировано с высоким риском периоперационных кровотечений [2].

Использование терапии «моста» (назначение низкомолекулярного гепарина на время отмены перорального антикоагулянта) при терапии ПОАК не рекомендовано [3] на основании повышения риска периоперационных кровотечений при таком подходе [4–6].

Благодаря прогнозируемой фармакокинетике рутинный лабораторный контроль терапии ПОАК не требуется, однако определение уровня антикоагуляции может оказаться

целесообразным при возникновении большого кровотечения или необходимости выполнения операций с высоким риском кровотечения. Как показало исследование PAUSE, у трети пациентов даже через 36–48 ч после отмены терапии концентрация ПОАК превышала 30 нг/мл – верхний предел, принятый в качестве допустимого для операций с высоким риском кровотечений [7].

Относительно простыми тестами, позволяющими определять концентрацию ПОАК в крови, являются уровень анти-Ха-активности для ингибиторов фактора Ха (апиксабан, ривароксабан) и разведенное тромбиновое время для дабигатрана.

В связи с отрицательным влиянием интраоперационных кровотечений на прогноз пациентов [8–10] был проведен ряд исследований, в которых пока не найдено доказательств, что измерение содержания ПОАК в плазме или стандартизация дозы на основе лабораторных тестов уменьшает риск кровотечений и тромбоэмболий [7, 11–15].

Важно понимать, что время перерыва в терапии ПОАК всеми рекомендательными документами указано как минимальное. Рутинная тактика удлинения времени отмены ПОАК перед вмешательством без весо-мых показаний является недопустимой, т. к. повышает риск тромбоэмболий. Логично предположить, что при определении длительности периода прерывания терапии необходимо учитывать возможное влияние таких факторов, как нарушение функции почек, печени, сердечная недостаточность, экстремально низкая или высокая масса тела, а также возраст больного, на антикоагулянтное действие ПОАК и динамику их выведения из кровотока. Эти аспекты обуславливают актуальность изучения целесообразности оценки остаточных концентраций ПОАК перед вмешательствами с высоким риском кровотечений у тяжелых, уязвимых больных.

Цель – определить остаточные концентрации антикоагулянтов и их связь с риском периоперационных кровотечений у больных ФП, принимающих ПОАК, в образцах крови, взятых непосредственно перед операцией ТИАК.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Всего в исследование включено 94 пациентов с ФП (49 мужчин и 45 женщин), получающих ПОАК, с критическим/тяжелым СЧА, подвергнутых плановой операции ТИАК бедренным доступом, поступивших в различные отделения НМИЦ кардиологии в 2020–2022 гг. Медиана возраста составила 78 лет (73; 82). Клиническая характеристика представлена в *табл. 1*. У пациентов были собраны образцы крови непосредственно перед проведением ТИАК для определения остаточной концентрации ПОАК.

Пациенты имели высокий риск тромбоэмболических осложнений – медиана баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc составила 5 (4,25; 6,0). Среди факторов риска сердечно-сосудистых осложнений наиболее часто встречались артериальная гипертензия (92,5%), ХСН была у 80% больных (в 64,9% с сохранной фракцией выброса), ИБС отмечалась у 58%. Также пациенты имели немало сопутствующих заболеваний, медиана индекса коморбидности Charlson составила 8,0 балла (6,0; 9,25). Практически у половины больных отмечалось наличие ХБП 3-й и более стадии, каждый третий пациент имел СД. Признаки старческой астении, оцененной с помощью шкалы FRAIL, отмечены у 60,6% больных.

Исследование концентрации прямых антикоагулянтов

Концентрации апиксабана и ривароксабана определяли по величине анти-Ха-активности с использованием набора реактивов Liquid anti-Ха, Multi Hep Calibrator и контрольных

ТАБЛИЦА 1. Клиническая характеристика больных, включенных в исследование (n = 94)
TABLE 1. Clinical characteristics of patients included in the study (n = 94)

Показатель	Значение
Мужчины/женщины, n (%)	49/45 (52,1/47,9)
Возраст, лет, Med [ИКР 25%; 75%]	78 [73; 82]
ИМТ, кг/м ² , Med [ИКР 25%; 75%]	28 [25; 32]
Артериальная гипертония, n (%)	87 (92)
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	55 (58,5)
ХСН, n (%)	76 (80,9)
ХСН без снижения ФВ, n (%)	61 (65)
ХСН со снижением ФВ, n (%)	15 (16)
Ишемический инсульт/транзиторная ишемическая атака/системные эмболии в анамнезе, n (%)	8 (8,5)
Периферический атеросклероз*, n (%)	61 (65)
Сахарный диабет, n (%)	34 (34,2)
Сумма баллов по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc, Med [ИКР 25%; 75%]	5,0 [5,0; 6,0]
Клиренс креатинина по формуле Кокрофта – Голта < 60 мл/мин, n (%)	39 (41,5)
Индекс коморбидности Charlson, Med [ИКР 25%; 75%]	8,0 [6,0; 9,0]
Пациенты, имевшие признаки старческой астении по шкале FRAIL, n (%)	57 (60,6)
Признаки анемии по критериям ВОЗ перед ТИАК**, n (%)	84 (41)
Назначение многокомпонентной антитромботической терапии, n (%)	48 (23,4)
Применяемый ПОАК на момент проведения ТИАК	
• ривароксабан, n (%)	40 (42,5)
• апиксабан, n (%)	49 (52,1)
• дабигатран, n (%)	5 (5,4)
Назначение сниженной дозы ПОАК, n (%)	36 (38,3)

Примечание. Med – медиана, ИКР – интерквартильный размах, ИМТ – индекс массы тела, ХБП – хроническая болезнь почек, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ФВ – фракция выброса, ПОАК – прямой оральные антикоагулянты, ТИАК – транскатетерная имплантация аортального клапана.

* 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.

** Уровень гемоглобина < 130 г/л или содержание гематокрита < 39% для мужчин и уровень гемоглобина < 120 г/л или содержание гематокрита < 36% для женщин.

плазм PreciClot I с нормальным уровнем факторов свертывания (производства Diagnostica Stago, Франция). Для построения калибровочных графиков концентрированные растворы препаратов, полученные экстракцией из измельченных таблеток ривароксабана диметилсульфоксидом,

а апиксабана – метанолом, добавляли к пулу донорских плазм до конечных концентраций в диапазоне от 12,5 до 100 нг/мл [16].

Методика определения анти-Ха-активности заключается в смешивании исследуемой плазмы с раствором хромогенного субстрата, инкубации смеси при 37 °C для

выравнивания температуры, затем добавляется предварительно прогретый раствор ФХа. Остаточная активность ФХа определяется по расщеплению хромогенного субстрата в период от 30 до 60 с после добавления ФХа.

Концентрацию дабигатрана определяли с помощью теста «разбавленное тромбиновое время» с использованием набора реактивов Technoclot DTI и калибратора Technoview Dabigatran CAL (производства Technoclone, Австрия). Все измерения выполняли на анализаторе STA-compact (производства Diagnostica Stago, Франция).

Статистическая обработка результатов

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

Для оценки непараметрических количественных признаков приведены медиана и интерквартильный размах. Для оценки достоверности межгрупповых различий использованы критерий χ^2 , критерий Стьюдента и критерий Манна – Уитни. С целью оценки связи между переменными был выполнен корреляционный анализ по Спирмену. Для выявления признаков, определяющих конечные точки многофакторной модели, использовали модели бинарной логистической регрессии и для них приводили отношение шансов (ОШ) и их 95%-ные доверительные интервалы (ДИ). Для определения прогностической значимости показателей использовали модели множественной регрессии. Статистически значимыми признавали значения при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Медиана периода госпитализации составила 12 дней. В период госпитализации у 10 из 94 больных развились геморрагические осложнения, что составило 10,6%.

Клинически значимые кровотечения отмечены у 6 больных (6,4%), большие – у 3 (3,2%). У одного больного развился фатальный геморрагический инсульт (1,1%). Наиболее частой локализацией кровотечений было место операционного доступа – бедренные артерии ($n = 6$; 60%).

У двух пациентов было отмечено развитие ишемического инсульта (ИИ) в ранние постоперационные сроки (первые сутки после ТИАК), что составило 2,1%.

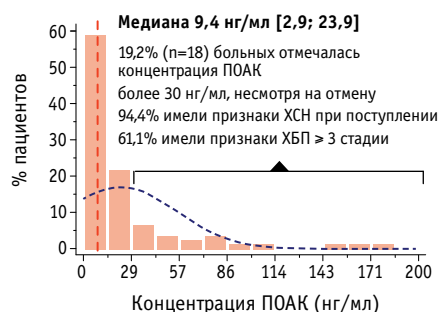
Медиана времени отмены ПОАК перед ТИАК составила 60 ч (47,5; 72).

Как видно из гистограммы, представленной на *рис. 1*, диапазон концентраций ПОАК составил от 0,5 до 174 нг/мл, медиана – 9,4 нг/мл (2,9; 23,9). У каждого пятого пациента ($n = 18$; 19,2%), несмотря на отмену ПОАК перед операцией ТИАК, концентрация антикоагулянта превышала 30 нг/мл.

Уровень концентрации ПОАК был обратно связан с длительностью отмены препарата (*рис. 2*).

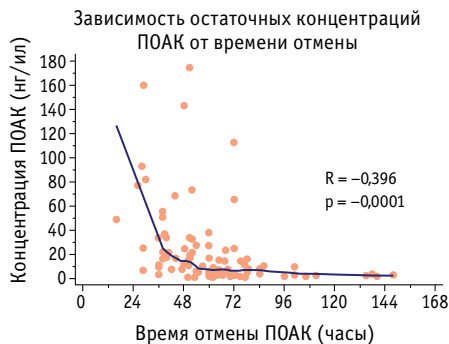
Нам не удалось обнаружить связь между уровнем остаточных концентраций ПОАК и развитием BARC 2–5 кровотечений (21,1%

РИСУНОК 1. Концентрация прямых оральных антикоагулянтов в образцах крови, взятых непосредственно перед транскатетерной имплантацией аортального клапана
FIGURE 1. Direct oral anticoagulant concentration in blood samples collected immediately before transcatheter aortic valve implantation



с концентрацией ПОАК ≥ 30 нг/мл против 8,7% < 30 нг/мл, $p = 0,2131$), а также периоперационным снижением гемоглобина (47,4% против 40,1% соответственно, $p = 0,6102$).

РИСУНОК 2. Зависимость остаточных концентраций прямых оральных антикоагулянтов от длительности периода отмены перед транскатетерной имплантацией аортального клапана
FIGURE 2. Dependence of residual DOAC concentrations on the duration of the withdrawal period before transcatheter aortic valve implantation



Факторами, ассоциированными с развитием больших и клинически значимых кровотечений в период госпитализации, были женский пол (80% против 44%, $p = 0,0443$) и признаки старческой астении (90% против 57,1%, $p = 0,0825$).

Для выявления пациентов, у которых, несмотря на временную отмену, сохранялись концентрации ПОАК более 30 нг/мл, нами был проведен однофакторный анализ. Фактором, имевшим тенденцию к влиянию на увеличение концентрации ПОАК, показало себя наличие хронической болезни почек ≥ 3 а стадии (табл. 2).

Наше исследование представляет собой регистр, не предполагавший рандомизацию, и именно лечащие врачи определяли время отмены ПОАК перед операцией. Учитывая существующие рекомендации, предписывающие удлинение времени отмены ПОАК только для пациентов со снижением почечной функции, нами был проведен анализ

ТАБЛИЦА 2. Зависимость остаточной концентрации пероральных антикоагулянтов после отмены препарата от клинических показателей больных
TABLE 2. Dependence of residual oral anticoagulant concentration after drug withdrawal on the clinical values of patients

Параметр	Концентрация ПОАК		p
	≥ 30 нг/мл (n = 18)	< 30 нг/мл (n = 76)	
Женский пол, n (%)	10 (55,6)	36 (47,4)	0,6034
Возраст, Med [ИКР 25%; 75%]	79 [73; 82]	78 [73; 82]	0,3783
ИМТ менее 25 кг/м, n (%)	5 (27,8)	20 (26,3)	1,0000
ХСН, n (%)	17 (94,4)	59 (77,6)	0,1800
ХСН с нормальной ФВ, n (%)	14 (77,8)	47 (61,8)	0,2742
ХСН со сниженной ФВ, n (%)	3 (16,7)	12 (15,8)	1,000
Сахарный диабет, n (%)	7 (38,9)	27 (35,5)	0,6032
Серьезные нарушения функции печени*, n (%)	4 (22,2)	9 (11,8)	0,2651
ХБП 3-й и выше стадии, n (%)	11 (61,1)	28 (36,8)	0,0690
Старческая астения по шкале FRAIL, n (%)	13 (72,2)	44 (57,9)	0,2972

Примечание. Med – медиана, ИКР – интерквартильный размах, ХБП – хроническая болезнь почек, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ФВ – фракция выброса, ИМТ – индекс массы тела, ПОАК – прямой оральный антикоагулянт.

* Повышение билирубина в 2 раза в сочетании с повышением активности АСТ/АЛТ/щелочной фосфатазы ≥ 3 раза.

периода отмены в зависимости от наличия или отсутствия ХБП ≥ 3а стадии (рис. 3). Как видно из гистограммы, на принятие решения об увеличении длительности отмены антикоагулянта перед ТИАК не влияло наличие или отсутствие почечной дисфункции.

Единственным клиническим фактором, который мог бы объяснить удлинение

времени отмены ПОАК у пациентов с нормальной функцией почек, показало себя применение многокомпонентной анти-тромботической терапии. Однако больные со сниженной функцией почек были старше и имели более низкий ИМТ по сравнению с пациентами, не имевшими признаки ХБП (табл. 3).

РИСУНОК 3. Длительность периода отмены прямых оральных антикоагулянтов перед транскатетерной имплантацией аортального клапана в зависимости от уровня почечной функции
FIGURE 3. Duration of the DOAC withdrawal period before transcatheter aortic valve implantation depending on the level of renal function

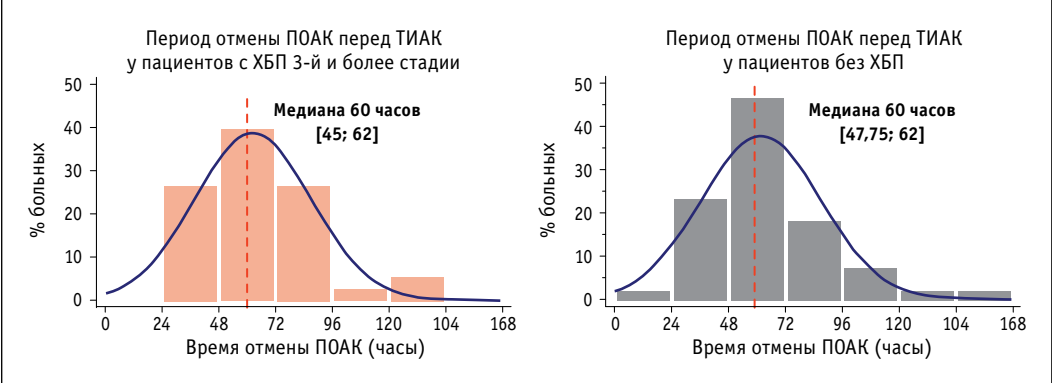


ТАБЛИЦА 3. Клиническая характеристика больных в зависимости от уровня почечной функции
TABLE 3. Clinical characteristics of patients depending on the level of renal function

Параметр	Клиренс креатинина		p
	≤60 мл/мин, n = 39	>60 мл/мин, n = 55	
Возраст, лет, среднее, Med [ИКР 25%; 75%]	81,4 82 [78,25; 84,75]	74,4 74,5 [71; 80]	0,0000
ИМТ, кг/м², среднее, Med [ИКР 25%; 75%]	26,4 25 [23,25; 28,75]	30,9 30,5 [27,75; 34,25]	0,0000
Нарушение функции печени*, n (%)	7 (11,7)	6 (10,9)	0,3739
ХСН, n (%)	32 (82,1)	44 (80)	1,000
Анемия по критериям ВОЗ перед ТИАК**, n (%)	16 (41)	19 (34,5)	0,6653
ЧКВ недавнее, n (%)	11 (28,2)	18 (32,7)	0,6589
Многокомпонентная терапия, n (%)	3 (7,7)	17 (30,9)	0,0095

Примечание. Med – медиана, ИКР – интерквартильный размах, ИМТ – индекс массы тела, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, ТИАК – транскатетерная имплантация аортального клапана.
* Повышение билирубина в 2 раза в сочетании с повышением активности АСТ/АЛТ/щелочной фосфатазы ≥ 3 раза.
** Уровень гемоглобина < 130 г/л или содержание гематокрита < 39% для мужчин и уровень гемоглобина < 120 г/л или содержание гематокрита < 36% для женщин.

ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что рутинный лабораторный контроль при терапии ПОАК не требуется, тем не менее существуют клинические ситуации, когда такой подход может быть полезен. Определение концентрации ПОАК может понадобиться при проведении тромболитической терапии в случае развития инфаркта миокарда или ИИ, а также при необходимости экстренной операции у больных, получающих ПОАК. В соответствии с современными рекомендациями данные тесты не следует использовать для корректировки доз и принятия решения о времени отмены перед инвазивным вмешательством. Вместе с тем сохраняется актуальность оценки остаточных концентраций ПОАК перед вмешательствами с высоким риском кровотечений у тяжелых, уязвимых больных. В пользу этого предположения свидетельствует то, что, хотя факторы, влияющие на фармакокинетику ПОАК, хорошо известны, алгоритмов, позволяющих с приемлемой точностью рассчитать уровень ПОАК перед операцией, до настоящего времени не предложено.

В качестве безопасной концентрации ПОАК традиционно используют значение < 30 нг/мл, предложенное для операций с высоким риском кровотечения комитетами экспертов ISTH и GINP [17, 18]. В нашем исследовании, несмотря на временную отмену терапии, концентрация ПОАК превышала 30 нг/мл у 20% больных. В крупнейшем на сегодняшний день исследовании PAUSE [7], посвященном общей проблеме периоперационного ведения больных, получающих ПОАК, процент больных, у которых перед инвазивными вмешательствами концентрация ПОАК превышала 30 нг/мл, составил от 6,3 до 18% в зависимости от типа антикоагулянта и длительности периода отмены препаратов.

Реальное время отмены ПОАК до вмешательства с высоким риском кровотечений

в исследовании PAUSE было более 48 ч и составило от 63 до 110 ч. В нашем исследовании получены близкие значения: медиана времени отмены составила 60 ч (47,5; 72). Это в первую очередь отражает обеспокоенность лечащих врачей в отношении возможности развития кровотечений. Однако следует помнить, что необоснованное удлинение периода отмены антикоагулянта может повышать риск периоперационных тромботических осложнений.

В нашем исследовании значимая связь предоперационного уровня ПОАК выявлена только с длительностью периода отмены терапии. Из других известных факторов наблюдалась лишь тенденция связи с ХБП 3-й и выше стадии ($p = 0,07$) и ХСН ($p = 0,18$). Одним из объяснений отсутствия связи остаточной концентрации ПОАК с клиническими характеристиками больных может быть то, что медиана периода отмены терапии была в 4–5 раз выше периода полувыведения ПОАК и лишь у 20% больных уровень антикоагулянтов превышал 30 нг/мл.

Несмотря на длительный период отмены, у одной больной было отмечено развитие геморрагического инсульта в стационаре. Пациентке 82 лет с высоким риском тромбэмболии (6 баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc), постоянно получавшей ривароксабан в дозе 15 мг/сут в связи со сниженной функцией почек (клиренс креатинина по формуле Кокрофта – Голта составил 31 мл/мин), была произведена отмена ПОАК за 72 ч до проведения вмешательства. На первые сутки после операции у больной развился геморрагический инсульт, потребовавший перевода в другой стационар, где больная скончалась. В анализах крови было выявлено значимое повышение уровня остаточной концентрации (65,3 нг/мл). Это демонстрирует важность дальнейшего поиска клинических и лабораторных признаков для выявления

пациентов, которым определение остаточной концентрации могло принести максимальную пользу.

Наше исследование представляет собой регистр, не предполагавший рандомизацию, и именно лечащие врачи определяли время отмены ПОАК перед операцией. Нарушение функции почек значительно влияет на динамику выведения ПОАК, однако мы не выявили зависимость времени отмены от снижения почечной функции. Важно отметить, что как раз пациенты с признаками ХБП были старше и имели более низкий ИМТ по сравнению с пациентами без признаков ХБП, что подчеркивает отсутствие известных объективных показаний для увеличения времени.

В нашем исследовании у двух больных было отмечено развитие ишемических инсультов в ранние постоперационные сроки. Малочисленность событий не позволяет применять к этим двум больным статистические методы. Тем не менее мы считаем практически важным проиллюстрировать неоправданность длительной отмены ПОАК следующим клиническим примером. У пациентки 80 лет с высоким тромбоэмболическим риском (7 баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc) с сохранной функцией почек (КлКр 77 мл/мин), принимавшей ривароксабан 20 мг/сут, время отмены препарата перед операцией составило 111 ч. В первые сутки после операции произошел ишемический инсульт. В пробе, взятой непосредственно перед операцией, концентрация ривароксабана составила 2,3 нг/мл, что сопоставимо с ошибкой определения.

Нами проанализированы факторы, связанные с сохраняющейся остаточной концентрацией, однако только ХБП ≥ 3а стадии имела тенденцию, не достигшую статистической значимости. В работах [7, 13–15] было показано, что аспектами, определяющими более длительное сохранение препарата

в крови, являются возраст, функция печени и почек, сердечная недостаточность, сопутствующая антиаритмическая терапия для больных, получающих дабигатран.

В недавних рекомендациях подкомитета ЕАСТАIC [19] группа европейских экспертов заявила, что для обеспечения безопасности периоперационного периода большинства пациентов, получающих терапию ПОАК, должны учитываться следующие рекомендации: прием ПОАК следует прекратить за два дня до плановой кардиохирургической операции, для пациентов с почечной или печеночной недостаточностью или дополнительными факторами риска кровотечения необходимо определить предоперационный уровень ПОАК. В ситуациях, когда нет возможности выполнить анализ, рассмотреть целесообразность увеличения периода отмены до 4–5 дней.

Выводы

1. Медиана времени отмены прямых оральные антикоагулянтов перед операцией транскатетерной имплантации аортального клапана составила 60 ч (47,5–72), тем не менее у 19,2% пациентов концентрация ПОАК превышала 30 нг/мл, у этих больных чаще встречалась хроническая болезнь почек 3-й и более стадии.

2. На нашей когорте больных отмечена связь концентрации ПОАК с длительностью периода отмены, но связи концентрации с частотой периоперационных кровотечений обнаружить не удалось.

3. На принятие решения о длительности времени отмены не влияла почечная функция. Больные, имевшие признаки ХБП, были старше и имели более низкий ИМТ по сравнению с пациентами без ХБП.

Поступила / Received 11.05.2023

Поступила после рецензирования / Revised 30.05.2023

Принята в печать / Accepted 01.06.2023

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Панченко Е.П., Комаров А.Л., Кропачева Е.С., Добровольский А.Б. Протокол ведения пациентов, нуждающихся в длительном приеме антитромботической терапии, при инвазивных вмешательствах. *Кардиологический вестник*. 2020;(2):63–77. <https://doi.org/10.36396/MS.2020.65.42.009>.
Panchenko E.P., Komarov A.L., Kropacheva E.S., Dobrovolsky A.B. Protocol of patient treatment undergoing invasive procedures and requiring long-term antithrombotic treatment. *Russian Cardiology Bulletin*. 2020;(2):63–77. (In Russ.) <https://doi.org/10.36396/MS.2020.65.42.009>.
2. 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>.
3. 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>.
4. Douketis J.D., Healey J.S., Brueckmann M., Eikelboom J.W., Ezekowitz M.D., Fraessdorf M. et al. Perioperative bridging anticoagulation during dabigatran or warfarin interruption among patients who had an elective surgery or procedure. Substudy of the RE-LY trial. *Thromb Haemost*. 2015;113(3):625–632. <https://doi.org/10.1160/TH14-04-0305>.
5. Beyer-Westendorf J., Gelbricht V., Förster K., Ebert F., Köhler C., Werth S. et al. Peri-interventional management of novel oral anticoagulants in daily care: results from the prospective Dresden NOAC registry. *Eur Heart J*. 2014;35(28):1888–1896. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu557>.
6. Nazha B., Pandya B., Cohen J., Zhang M., Lopes R.D., Garcia D.A. et al. Periprocedural Outcomes of Direct Oral Anticoagulants Versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2018;138(14):1402–1411. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031457>.
7. Shaw J.R., Li N., Vanassche T., Coppens M., Spyropoulos A.C., Syed S. et al. Predictors of preprocedural direct oral anticoagulant levels in patients having an elective surgery or procedure. *Blood Adv*. 2020;4(15):3520–3527. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020002335>.
8. Piccolo R., Pilgrim T., Franzone A., Valgimigli M., Haynes A., Asami M. et al. Frequency, Timing, and Impact of Access-Site and Non-Access-Site Bleeding on Mortality Among Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement. *JACC Cardiovasc Interv*. 2017;10(14):1436–1446. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2017.04.034>.
9. Dangas G.D., Mehran R. Bleeding After Aortic Valve Replacement Matters: Important Mortality Risk. *JACC Cardiovasc Interv*. 2017;10(14):1447–1448. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2017.06.005>.
10. Wang J., Yu W., Jin Q., Li Y., Liu N., Hou X., Yu Y. Risk Factors for Post-TAVI Bleeding According to the VARC-2 Bleeding Definition and Effect of the Bleeding on Short-Term Mortality: A Meta-analysis. *Can J Cardiol*. 2017;33(4):525–534. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2016.12.001>.
11. Godier A., Dincq A.S., Martin A.C., Radu A., Leblanc I., Antona M. et al. Predictors of pre-procedural concentrations of direct oral anticoagulants: a prospective multicentre study. *Eur Heart J*. 2017;38(31):2431–2439. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx403>.
12. Fox V., Kleikamp A., Dittrich M., Zittermann A., Flieder T., Knabbe C. et al. Direct oral anticoagulants and cardiac surgery: A descriptive study of preoperative management and postoperative outcomes. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2021;161(5):1864–1874.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2019.11.119>.
13. Reilly P.A., Lehr T., Haertter S., Connolly S.J., Yusuf S., Eikelboom J.W. et al. The effect of dabigatran plasma concentrations and patient characteristics on the frequency of ischemic stroke and major bleeding in atrial fibrillation patients: the RE-LY Trial (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy). *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(4):321–328. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.07.104>.
14. Cirincione B., Kowalski K., Nielsen J., Roy A., Thanneer N., Byon W. et al. Population Pharmacokinetics of Apixaban in Subjects With Nonvalvular Atrial Fibrillation. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2018;7(11):728–738. <https://doi.org/10.1002/psp4.12347>.
15. Schellings M.W., Boonen K., Schmitz E.M., Jonkers F., van den Heuvel D.J., Besselaar A. et al. Determination of dabigatran and rivaroxaban by ultra-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry and coagulation assays after major orthopaedic surgery. *Thromb Res*. 2016;139:128–134. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2016.01.012>.

16. Титаева Е.В., Добровольский А.Б. Хромогенный антиХа-тест: соотношение между единицами активности гепарина и концентрацией апиксабана и ривароксабана. *Атеротромбоз*. 2020;(2):96–104. <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2020-2-96-104>.
Titaeva E.V., Dobrovolsky A.B. Chromogenic anti-Xa test: the ratio between heparin activity units and concentration of apixaban and rivaroxaban. *Atherothrombosis*. 2020;(2):96–104. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2020-2-96-104>.
17. Spyropoulos A.C., Brohi K., Caprini J., Samama C.M., Siegal D., Tafur A. et al. Scientific and Standardization Committee Communication: Guidance document on the periprocedural management of patients on chronic oral anticoagulant therapy: Recommendations for standardized reporting of procedural/surgical bleed risk and patient-specific thromboembolic risk. *J Thromb Haemost*. 2019;17(11):1966–1972. <https://doi.org/10.1111/jth.14598>.
18. Godier A., Fontana P., Motte S., Steib A., Bonhomme F., Schlumberger S. et al. Management of antiplatelet therapy in patients undergoing elective invasive procedures. Proposals from the French Working Group on perioperative haemostasis (GIHP) and the French Study Group on thrombosis and haemostasis (GFHT). In collaboration with the French Society for Anaesthesia and Intensive Care Medicine (SFAR). *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2018;37(4):379–389. <https://doi.org/10.1016/j.accpm.2017.12.012>.
19. Erdoes G., Wouters P.F., Alston R.P., Schreiber J.U., Bettex D., Antoniou T. et al. European Association of Cardiothoracic Anesthesiology and Intensive Care (EACTAIC) Fellowship Curriculum: Second Edition. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2022;36(9):3483–3500. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2022.05.022>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – А.И. Староверова, Е.С. Кропачева
 Концепция и дизайн исследования – А.И. Староверова, Е.С. Кропачева, Е.П. Панченко
 Написание текста – А.И. Староверова, Е.С. Кропачева, Е.П. Панченко
 Сбор и обработка материала – А.И. Староверова
 Лабораторный анализ – А.Б. Добровольский, Е.В. Титаева
 Обзор литературы – А.И. Староверова
 Анализ материала – А.И. Староверова
 Статистическая обработка – А.И. Староверова
 Редактирование – Е.С. Кропачева, А.Б. Добровольский, Е.В. Титаева, Е.П. Панченко
 Утверждение окончательного варианта – Е.П. Панченко

Contribution of authors:

Concept of the article – Aleksandra I. Staroverova, Ekaterina S. Kropacheva
 Study concept and design – Aleksandra I. Staroverova, Ekaterina S. Kropacheva, Elizaveta P. Panchenko
 Text development – Aleksandra I. Staroverova, Ekaterina S. Kropacheva, Elizaveta P. Panchenko
 Collection and processing of material – Aleksandra I. Staroverova
 Laboratory analysis – Anatoly B. Dobrovolsky, Elena V. Titaeva
 Literature review – Aleksandra I. Staroverova
 Material analysis – Aleksandra I. Staroverova
 Statistical processing – Aleksandra I. Staroverova
 Editing – Ekaterina S. Kropacheva, Anatoly B. Dobrovolsky, Elena V. Titaeva, Elizaveta P. Panchenko
 Approval of the final version of the article – Elizaveta P. Panchenko

Информация об авторах:

Староверова Александра Игоревна, аспирант отдела клинических проблем атеротромбоза, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова; 121552, Россия, Москва, ул. Академика Чазова, д. 15а; adiy-sun@mail.ru
Кропачева Екатерина Станиславовна, к.м.н., старший научный сотрудник отдела клинических проблем атеротромбоза, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова; 121552, Россия, Москва, ул. Академика Чазова, д. 15а; katekrab@list.ru
Добровольский Анатолий Борисович, д.б.н., профессор, главный научный сотрудник отдела клинических проблем атеротромбоза, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова; 121552, Россия, Москва, ул. Академика Чазова, д. 15а; Scopus Author ID: 57208095773; Researcher ID: AAN-1918-2020; abdobrovolsky@inbox.ru
Титаева Елена Владимировна, к.б.н., старший научный сотрудник отдела клинических проблем атеротромбоза Института кардиологии им. академика Е.И. Чазова, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова; 121552, Россия, Москва, ул. Академика Чазова, д. 15а; Scopus Author ID: 6701595355; Researcher ID: AAN-1972-2020; evlti@mail.ru

Панченко Елизавета Павловна, д.м.н., профессор, руководитель отдела клинических проблем атеротромбоза, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова; 121552, Россия, Москва, ул. Академика Чазова, д. 15а; lizapanchenko@mail.ru

Information about the authors:

Aleksandra I. Staroverova, Postgraduate Student of the Department of Clinical Problems in Atherothrombosis, National Medical Research Centre of Cardiology named after Academician E.I. Chazov; 15a, Academician Chazov St., Moscow, 121552, Russia; adiy-sun@mail.ru

Ekaterina S. Kropacheva, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Clinical Problems of Atherothrombosis, National Medical Research Centre of Cardiology named after Academician E.I. Chazov; 15a, Academician Chazov St., Moscow, 121552, Russia; katekrab@list.ru

Anatoly B. Dobrovolsky, Dr. Sci. (Bio.), Professor, Leading Researcher, Department of Clinical Problems in Atherothrombosis, National Medical Research Centre of Cardiology named after Academician E.I. Chazov; 15a, Academician Chazov St., Moscow, 121552, Russia; Scopus Author ID: 57208095773; Researcher ID: AAN-1918-2020; abdobrovolsky@inbox.ru

Elena V. Titaeva, Cand. Sci. (Bio.), Senior Researcher, Department of Clinical Problems in Atherothrombosis, National Medical Research Centre of Cardiology named after Academician E.I. Chazov; 15a, Academician Chazov St., Moscow, 121552, Russia; Scopus Author ID: 6701595355; Researcher ID: AAN-1972-2020; evlti@mail.ru

Elizaveta P. Panchenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Clinical Problems of Atherothrombosis, National Medical Research Centre of Cardiology named after Academician E.I. Chazov; 15a, Academician Chazov St., Moscow, 121552, Russia; lizapanchenko@mail.ru



Оригинальная статья / Original article

Особенности характеристик миокарда пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и сахарным диабетом по данным магнитно-резонансной томографии сердца с контрастированием

О.В. Стукалова¹, Ю.О. Шалагинова^{1✉}, Shalaginovayuliya@gmail.com, Р.М. Шахнович¹, А.Г. Комарова², Н.Л. Ляхова², С.К. Терновой^{1,3}, И.И. Староверов¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова; 121552, Россия, Москва, ул. Академика Чазова, д. 15а

² Городская клиническая больница имени С.П. Боткина; 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 5

³ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Резюме

Введение. Наличие сахарного диабета (СД) у пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ) существенно ухудшает краткосрочный и долгосрочный прогноз, однако особенности течения инфаркта у данной категории пациентов до конца не изучены.

Цель. Сравнить клинические, функциональные и структурные характеристики миокарда пациентов с ОИМ с подъемом сегмента ST с СД и без СД.

Материалы и методы. В исследование включен 91 пациент с реваскуляризированным острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (41 пациент с СД, 50 пациентов без СД). Всем пациентам выполнена МРТ сердца с контрастированием, в том числе Т1-картирование миокарда, проведен тканевой анализ миокарда левого желудочка с определением зоны инфаркта, гетерогенной зоны, зоны отека, значений до- и постконтрастного T1, фракции внеклеточного объема здорового миокарда и инфарктной зоны.

Результаты. Наличие СД у пациентов с ОИМ ассоциировалось с увеличенным конечным диастолическим объемом левого желудочка: 153 ± 38 и 181 ± 58 мл ($p = 0,007$), увеличенным конечным систолическим объемом левого желудочка: 76 мл [54–93] и 87 мл [71–122] ($p = 0,035$). Размер инфаркта у пациентов с СД был достоверно больше, чем у пациентов без СД: 37 ± 15 г (95% ДИ 33–41) и 47 ± 21 г (95% ДИ 40–53), $p = 0,017$. У пациентов с ОИМ и СД фракция внеклеточного объема была выше и в здоровом миокарде: 24% [22–27] и 28% [24–30], $p = 0,002$, и в инфарктной зоне: 48% [40–58] и 58% [50–61], $p = 0,016$.

Заключение. У пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и СД размер инфаркта, зона отека, а также значение фракции внеклеточного объема как в зоне инфаркта, так и в сохранном миокарде были больше, чем у пациентов без СД, что может лежать в основе развития дисфункции миокарда и дальнейшего прогрессирования сердечной недостаточности.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, сахарный диабет 2-го типа, МРТ сердца с гадолинием, Т1-картирование миокарда, тканевой анализ миокарда, диффузный фиброз, фракция внеклеточного объема, зона отека, размер инфаркта, гетерогенная зона

Для цитирования: Стукалова О.В., Шалагинова Ю.О., Шахнович Р.М., Комарова А.Г., Ляхова Н.Л., Терновой С.К., Староверов И.И. Особенности характеристик миокарда пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и сахарным диабетом по данным магнитно-резонансной томографии сердца с контрастированием. *Атеротромбоз*. 2023;13(1):58–72. <https://doi.org/10.21518/at2023-001>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Features of myocardial characteristics of patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction with diabetes mellitus as assessed by contrast-enhanced cardiac magnetic resonance imaging

Olga V. Stukalova¹, Yuliya O. Shalaginova^{1✉}, Shalaginovayuliya@gmail.com, Roman M. Shakhnovich¹, Anna G. Komarova², Natalia L. Lyakhova², Sergey K. Ternovoy^{1,3}, Igor I. Staroverov¹

¹ National Medical Research Centre of Cardiology named after Academician E.I. Chazov; 15a, Academician Chazov St., Moscow, 121552, Russia

² Botkin City Clinical Hospital; 5, 2nd Botkinsky Proezd, Moscow, 125284, Russia

³ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Abstract

Introduction. The presence of diabetes mellitus in patients with acute infarction significantly worsens short- and long-term prognosis, but the features of the course of the infarction in this category of patients have not been fully studied.

Objective. To compare clinical, functional and structural myocardial characteristics of patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction with and without diabetes mellitus.

Materials and methods. The study included 91 patients with revascularized ST-segment elevation myocardial infarction (41 patients with diabetes mellitus). All patients underwent cardiac MRI with contrast, including myocardial T1 mapping, tissue analysis of left ventricular myocardium with determination of infarct zone, heterogeneous zone, edema zone, pre- and post-contrast T1 values, extracellular volume values of healthy myocardium and infarct zone.

Results. The presence of diabetes in patients with AMI was associated with increased EDV LV: 153 ± 38 and 181 ± 58 ml ($p = 0.007$), increased ESV LV: 76 ml [54–93] and 87 ml [71–122] ($p = 0.035$). Infarct size was significantly larger in patients with diabetes than in those without diabetes: 37 ± 15 g (95% CI: 33–41) and 47 ± 21 g (95% CI: 40–53), $p = 0.017$. Patients with acute infarction and diabetes mellitus had higher extracellular volume values in both healthy myocardium: 24% [22–27] and 28% [24–30], $p = 0.002$, and in the infarct zone: 48% [40–58] and 58% [50–61], $p = 0.016$.

Conclusions. In patients with ST-segment elevation myocardial infarction with diabetes mellitus, the infarct size, the edema area, and the value of the extracellular volume fraction both in the infarct area and in the preserved myocardium were larger than in patients without diabetes, which may underlie the development of myocardial dysfunction and further progression of heart failure.

Keywords: acute myocardial infarction, type 2 diabetes mellitus, cardiac MRI with gadolinium, T1 myocardial imaging, myocardial tissue analysis, diffuse fibrosis, extracellular volume fraction, edema zone, infarct size, heterogeneous zone

For citation: Stukalova O.V., Shalaginova Yu.O., Shakhnovich R.M., Komarova A.G., Lyakhova N.L., Ternovoy S.K., Staroverov I.I. Features of myocardial characteristics of patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction with diabetes mellitus as assessed by contrast-enhanced cardiac magnetic resonance imaging. *Atherothrombosis*. 2023;13(1):58–72. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/at2023-001>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на успехи в лечении острого инфаркта миокарда (ОИМ) на раннем этапе заболевания, отдаленный прогноз таких пациентов остается неблагоприятным. Основной причиной смерти пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) в отдаленном периоде является сердечная недостаточность (СН), формирующаяся в результате дисфункции миокарда вследствие потери большой массы жизнеспособного миокарда. Пятилетняя выживаемость пациентов с СН составляет порядка 50% независимо от фенотипа СН, что можно сопоставить с выживаемостью пациентов с онкологическими заболеваниями [1, 2].

Современные подходы к профилактике СН у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST) основаны на ранней реваскуляризации миокарда, назначении препаратов с доказанным влиянием на прогноз, коррекции традиционных факторов риска (гиперлипидемии, курения, компенсации сахарного диабета (СД) и т. д.).

СД у пациентов с острым ИМпST существенно ухудшает краткосрочный и долгосрочный прогноз после ИМ, в том числе за счет увеличения риска развития СН. По данным шведского регистра SWEDENEART, частота СН после ИМ у пациентов без СД – 12%, с СД – 22%. С повторным ИМ ситуация еще хуже: частота СН без СД – 23%, с СД – 33% [3].

Ранняя оптимальная реваскуляризация остается основным методом лечения ОИМ. Она приводит к уменьшению размера инфаркта и снижению частоты возникновения СН [4, 5].

Магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца с контрастированием стала незаменимым надежным инструментом в неинвазивной диагностике ИМ. Показатели тканевого анализа инфарктной зоны могут быть использованы для стратификации риска. Так, наличие микрососудистой обструкции (МСО) – гипointенсивного участка миокарда в зоне инфаркта на томограммах с отсроченным контрастированием является

предиктором неблагоприятного ремоделирования миокарда [6]. Наличие гетерогенной зоны – участка жизнеспособного миокарда вокруг зоны инфаркта ассоциировано с повышенным риском желудочковых нарушений ритма и внезапной сердечной смерти [7–9]. Кроме того, появились новые МР-методы, такие как картирование миокарда, которые позволяют количественно оценить диффузные изменения в миокарде.

Успехи в лечении ОИМ в острый период, применение современных медикаментозных препаратов при СН привели к снижению частоты возникновения и степени систолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ), а также неблагоприятного ремоделирования миокарда, однако риск летального исхода у пациентов с ИМ и СН остается высоким, особенно у пациентов с СД.

Цель исследования – сравнить клинические, функциональные и структурные характеристики миокарда пациентов с острым ИМпСТ с СД и без СД. Таким образом, представляется актуальным дальнейшее изучение особенностей течения ИМ у пациентов с СД.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включен 91 пациент с реваскуляризированным острым ИМпСТ с 2020 по 2023 г. Клиническое исследование было одобрено локальным этическим комитетом Национального медицинского исследовательского центра кардиологии имени академика Е.И. Чазова и не противоречит положениям Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Все пациенты подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Диагноз острого ИМпСТ был установлен согласно Четвертому универсальному определению инфаркта миокарда. Всем пациентам проводилось первичное чрескожное

коронарное вмешательство. На 3–7-е сутки всем пациентам выполнялась МРТ сердца с контрастированием на МР-томографе Siemens MAGNETOM Aera 1,5 T. В качестве контрастного вещества использовался одномолярный гадолиний-содержащий препарат гадобутрол (1 ммоль/мл) в дозе 0,2 мл/кг массы тела пациента.

Кино-МРТ выполнялась в стандартных проекциях: двух- и четырехкамерные по длинной оси и по короткой оси ЛЖ. Оценивались функциональные параметры ЛЖ: фракция выброса (ФВ), конечный диастолический объем (КДО), конечный систолический объем (КСО), масса миокарда (ММ).

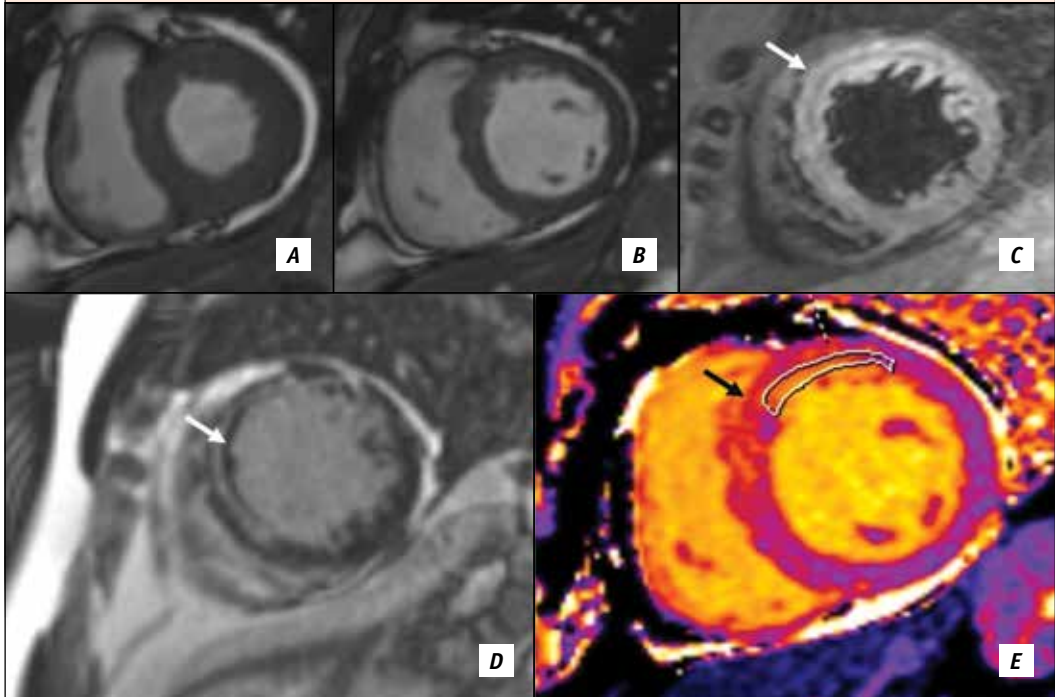
Наличие отека оценивалось на T2-взвешенных изображениях (в тех же проекциях). Критерием отека миокарда было повышение интенсивности сигнала более чем в 2 раза по сравнению с неповрежденным миокардом.

Бесконтрастная часть протокола включала получение нативных T1-карт с помощью модифицированной последовательности MOLLI 5(3)3 (Modified Look-Locker Inversion Recovery).

Далее вводился контрастный препарат и выполнялось раннее (через 2 мин после введения контраста) и отсроченное (через 10–29 мин) контрастирование. На 8-й минуте получали постконтрастные T1-карты.

Постобработка МР-изображений проводилась с помощью программы CVI42 (Circle Cardiovascular Imaging). Количественно оценивалась масса инфарктной зоны, масса и объем гетерогенной зоны, наличие МСО на МР-томограммах сердца с отсроченным контрастированием. Гетерогенная зона определялась как пограничная зона с интенсивностью сигнала в 2 раза выше, чем здоровый миокард, МСО – как гипоинтенсивное ядро инфаркта на отсроченных изображениях (*рис. 1*).

РИСУНОК 1. МРТ сердца с контрастированием пациента с инфарктом миокарда передней локализации, короткая ось левого желудочка, базальные сегменты
FIGURE 1. Contrast-enhanced cardiac MRI of a patient with anterior localised myocardial infarction. Short axis of the left ventricle, basal segments



А, В – кино-МРТ (А – систола, В – диастола), гипокинез межжелудочковой перегородки, частично передней стенки левого желудочка (недостаточное утолщение миокарда в систолу); С – T2-взвешенное изображение, отек миокарда передне-перегородочной и передней стенки левого желудочка (гиперинтенсивный участок миокарда, белая стрелка); D – МР-томограммы с отсроченным контрастированием, трансмуральное накопление гадолиния передне-перегородочной и передней локализации с участком микрососудистой обструкции (гиперинтенсивный участок на фоне гипоинтенсивной зоны миокарда, белая стрелка); E – бесконтрастное T1-картирование, участок некроза представлен оранжевым цветом (черная стрелка), сохраненный миокард – фиолетовым.

Путем обводки области интереса были получены значения T1 сохранной зоны миокарда и инфарктной зоны как на до-, так и на постконтрастных T1-картах. С помощью автоматического анализа были получены значения фракции внеклеточного объема как для здорового миокарда, так и для инфарктной зоны.

В качестве референсных значений использовались показатели T1 на до- и постконтрастных картах, полученных на МР-томограммах 19 здоровых добровольцев.

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v.3.1.3 (разработчик – ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро – Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова – Смирнова (при числе исследуемых более 50). Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, при условии равенства дисперсий выполнялось

с помощью t-критерия Стьюдента, в случае распределения, отличного от нормального, сравнение выполнялось с помощью U-критерия Манна – Уитни. Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента корреляции Пирсона или коэффициента корреляции Спирмена. Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода применялся метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена.

РЕЗУЛЬТАТЫ

I. Общая характеристика пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST с сахарным диабетом 2-го типа и без него

Средний возраст в исследуемой группе составил 60 ± 10 лет, 66 (72,5%) пациентов были мужчинами. Медиана времени ишемии составила 230 [160–360] мин. В половине случаев инфаркт-связанная артерия была представлена передней нисходящей артерией, в 1/3 случаев – правой коронарной артерией и в 14,4% случаев – огибающей артерией. Оклюзия инфаркт-связанной артерии встречалась более чем в половине случаев (69,3%). Только у 11,4% пациентов ранее была диагностирована ишемическая болезнь сердца (ИБС), ни один из пациентов ранее не переносил ИМ (табл. 1). Почти все пациенты не имели анамнеза предшествующей СН, а средняя ФВ ЛЖ составила $49 \pm 10\%$. Средний КДО ЛЖ составил 165 ± 49 мл, индексированный КДО (иКДО) ЛЖ – 78 ± 19 мл. Медиана КСО ЛЖ была на уровне 79 [62–105] мл, а индексированный КСО (иКСО) ЛЖ – 49 мл [30–45]. ММ ЛЖ составила 152 г [135–187], индексированная ММ (иММ) ЛЖ – 80 г [72–88] (табл. 2). В исследование включались пациенты со ско-

ростью клубочковой фильтрации (СКФ) более 45 мл/мин/1,73 м². Медиана СКФ составила 87 [69–97] мл/мин/1,73 м².

В результате постобработки МР-изображений, а именно тканевого анализа миокарда ЛЖ среднее значение массы инфарктной зоны составило 16 [8–23] г, масса гетерогенной зоны – 22 [17–28] г. Объем зоны отека в среднем составил 56 ± 25 мл. МСО была обнаружена в 20,2%.

Средние значения нативного и постконтрастного T1 здорового миокарда составили 1022 ± 36 и 472 ± 61 мс соответственно. Рассчитаны значения нативного и постконтрастного T1 для инфарктной зоны: 1266 ± 75 и 328 ± 71 мс соответственно. Значение фракции внеклеточного объема (ECV) здорового миокарда в среднем составило $26 \pm 4\%$, а для зоны инфаркта – $52 \pm 12\%$.

II. Клинические и структурные показатели пациентов с острым инфарктом с подъемом ST в зависимости от наличия сахарного диабета 2-го типа

Группы пациентов с острым ИМпСТ с СД и без него были сопоставимы по возрасту, времени ишемии, ФВ ЛЖ, ММ ЛЖ. В группе пациентов с СД было больше женщин, однако статистически значимых различий по половому признаку найдено не было ($p = 0,078$). Достоверно чаще пациенты с СД страдали ИБС ($p = 0,017$). Артериальная гипертензия, хроническая обструктивная болезнь легких, нарушение мозгового кровообращения одинаково часто встречались у пациентов как с СД, так и без него. Пациенты с СД имели более высокие показатели индекса массы тела – 31 ± 4 и 27 ± 4 кг/м² ($p < 0,001$).

Наличие СД у пациентов с ОИМ ассоциировалось с большим КДО ЛЖ: 153 ± 38 для пациентов без СД и 181 ± 58 для пациентов с СД ($p = 0,007$), КСО ЛЖ: 76 мл [54–93] для группы без СД и 87 мл [71–122] для пациентов с СД ($p = 0,035$). Однако для иКСО

ТАБЛИЦА 1. Клинические и лабораторные характеристики пациентов с острым инфарктом с подъемом ST с сахарным диабетом, без сахарного диабета и общей группы
TABLE 1. Clinical and laboratory characteristics of patients with acute ST-elevation infarction with diabetes mellitus, without diabetes mellitus and the total group

Показатель		Все пациенты	п	Пациенты с СД	п	Пациенты без СД	п	р*
Возраст, лет		60 ± 10 [58–63]	91	62 ± 11	41	59 ± 9	50	0,265
Пол	мужской	66 (72,5%)	91	26 (63,4)	41	40 (80%)	50	0,078
	женский	25 (27,5%)		15 (36,6)		10 (20%)		
Время ишемии, мин		230 [160–360]	65	228 [149–405]	26	230 [165–315]	39	0,713
Индекс массы тела, кг/м ²		29 [26–31]	87	31 ± 4	38	27 ± 4	49	<0,001*
ИСА	ПНА	45 (50%)	90	16 (40%)	40	29 (58%)	50	0,156
	ИМА	1 (1,1%)		–		1 (2%)		
	ОА	13 (14,4%)		9 (22,5%)		4 (8%)		
	ПКА	30 (33,3%)		15 (37,5%)		15 (30%)		
	Ствол ЛКА	1 (1,1%)		–		1 (2%)		
Окклюзия ИСА		61 (69,3%)	88	30 (76,9%)	39	31 (63,3)	49	0,168
Двухсосудистое поражение КА		23 (26,4%)	87	13 (32,5%)	40	10 (21,3%)	50	0,237
Трехсосудистое поражение КА		50 (57,5%)		25 (62,5%)		25 (53,2%)		0,381
IIb/IIIa		2 (2,4%)	83	1 (2,6%)	39	1 (2,3%)	44	1,000
No reflow		1(2,2%)	45	0		1 (3,7%)	27	1,000
ХОБЛ		4 (4,5%)	89	2 (5,1%)	39	2 (4%)	50	1,000
Анамнез ИБС		10 (11,4%)	88	8 (21,1%)	38	2 (4%)	50	0,017*
ОНМК/ТИА в анамнезе		9 (10,8%)	83	2 (5,4%)	37	7 (15,2%)	46	0,287
АГ		63 (70,8%)	89	31 (79,5%)	39	32 (64%)	50	0,111
ХСН		1 (1,1%)	89	0		1 (2%)	59	1,000
Курение		35 (39,8%)	88	12 (30,8%)	39	23 (46,9%)	49	0,124
СКФ		87 [69–97]	88	83 [63–96]	38	85 ± 16	50	0,288
BNP		144 [89–234]	89	174 [122–240]	39	121 [80–223]	50	0,096
Hb _{A1c}		6 [6–7]	89	8 [7–9]	39	6 ± 0	50	<0,001*
Гематокрит		41 ± 5	89	40 ± 4	39	42 ± 5	50	0,012*

Примечание. ПНА – передняя нисходящая артерия; ИМА – интермедиарная артерия; ОА – огибающая артерия; ПКА – правая коронарная артерия; ЛКА – левая коронарная артерия; ИСА – инфаркт-связанная артерия; КА – коронарная артерия; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ТИА – транзиторная ишемическая атака; АГ – артериальная гипертензия; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; BNP (brain natriuretic peptide) – мозговой натрийуретический пептид; Hb_{A1c} – гликированный гемоглобин.

* Различия показателей статистически значимы (р < 0,05) для групп пациентов с сахарным диабетом и без него.

ТАБЛИЦА 2. Магнитно-резонансные характеристики пациентов с острым инфарктом с подъемом ST, сахарным диабетом и без сахарного диабета**TABLE 2. Magnetic resonance characteristics of patients with acute ST-elevation infarction with and without diabetes mellitus**

Показатель	Все пациенты	n	Пациенты с СД	n	Пациенты без СД	n	P*
ФВ, %	49 ± 10	87	48 ± 11	37	50 ± 9	50	0,251
КДО ЛЖ, мл	165 ± 49	87	181 ± 58	37	153 ± 38	50	0,007*
КСО ЛЖ, мл	79 [62–105]	87	87 [71–122]	37	78 ± 29	50	0,035*
иКДО ЛЖ, мл	78 ± 19	55	76 [71–91]	14	78 ± 15	41	0,954
иКСО ЛЖ, мл	49 [30 – 45]	55	41 ± 18	14	40 ± 13	41	0,815
ММ ЛЖ, г	152 [135–187]	88	155 [138–188]	38	147 [133–185]	50	0,388
иММ ЛЖ, г	80 [72–88]	53	76 [72–84]	13	82 ± 16	40	0,901
T1 удаленной зоны (бесконтрастный), мс	1022 ± 36	85	1029 ± 36	37	1017 ± 36	48	0,140
T1 зоны ИМ (бесконтрастный), мс	1266 ± 75	83	1261 ± 81	36	1269 ± 70	47	0,642
T1 удаленной зоны (контрастный), мс	472 ± 61	85	476 ± 61	35	468 ± 61	50	0,546
T1 зоны ИМ (контрастный), мс	328 ± 71	76	328 ± 66	31	328 ± 75	45	0,977
Фракция внеклеточного объема удаленной зоны, %	26 ± 4	83	27 ± 4	35	24 [22–27]	48	0,002*
Фракция внеклеточного объема зоны инфаркта, %	52 ± 12	73	58 [50–61]	31	50 ± 12	42	0,016*
Масса ИМ, г	16 [8–23]	84	18 [10–26]	36	14 [8–20]	48	0,270
Относительный размер инфарктной зоны, %	14 [9–18]	84	14 ± 8	36	14 [10–18]	48	0,796
Объем гетерогенной зоны, мл	21 ± 9	84	22 [19–29]	36	19 [14–24]	48	0,014*
Масса гетерогенной зоны, г	22 [17–28]	84	24 [20–32]	36	20 [15–25]	48	0,006*
Относительный размер гетерогенной зоны, %	18 [16–22]	84	19 ± 5	36	19 ± 5	48	0,651
Наличие МСО	17 (20,2%)	84	7 (19,4%)	36	10 (20,8%)	48	1,000
Объем зоны отека, мл	56 ± 25	82	62 [55–72]	34	52 [39–69]	48	0,019*
Относительный размер зоны отека, %	46 [41–53]	82	49 [42–54]	34	44 [41–52]	48	0,240

Примечание. ФВ – фракция выброса; ЛЖ – левый желудочек; КДО – конечный диастолический объем; КСО – конечный систолический объем; иКДО – индексированный конечный диастолический объем; иКСО – индексированный конечный систолический объем; ММ ЛЖ – масса миокарда; иММ – индексированная масса миокарда; ИМ – инфаркт миокарда; МСО – микрососудистая обструкция.

* Различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$) для групп пациентов с сахарным диабетом и без него.

ЛЖ и иКДО ЛЖ значимых различий между группами не наблюдалось.

Размер инфаркта, определяемый как сумма инфарктной и гетерогенной зоны, у пациентов с СД был достоверно больше, чем у пациентов без СД: 37 ± 15 г (95% доверительный интервал (ДИ) 33–41) и 47 ± 21 г (95% ДИ 40–53), $p = 0,017$ (рис. 2).

При тканевом анализе масса инфарктной зоны у пациентов с СД была больше, чем у пациентов без СД – 18 и 14 г, однако данные различия не достигали статистической значимости ($p = 0,27$). Были выявлены статистически значимые различия для гетерогенной зоны и зоны отека. Масса гетерогенной зоны у пациентов с ОИМ и СД составила 24 [20–32], а для пациентов с ОИМ без СД – 20 [15–25] ($p = 0,006$). Объем зоны отека в абсолютных значениях был больше на 10 мл у пациентов с ОИМ и СД, чем у пациентов с ОИМ без СД (рис. 3). Однако в относительных величинах статистически значимых различий для размера гетерогенной зоны и зоны отека выявлено не было. Не было выявлено и различий в частоте встречаемости МСО у пациентов с ОИМ и СД и без него (табл. 2).

При анализе различий ECV здорового миокарда и инфарктной зоны установлены статистически значимые различия между группой пациентов с СД и без него: для пациентов с ОИМ и СД данный показатель был выше и в сохранном миокарде, и в инфарктной зоне: 24% [22–27] для пациентов без СД и 28% [24–30] для пациентов с СД, $p = 0,002$ и 48% [40–58] для пациентов без СД и 58% [50–61] для пациентов с СД, $p = 0,016$ соответственно.

Уровень мозгового натрийуретического пептида (BNP – *brain natriuretic peptide*) у пациентов с СД был выше, чем у пациентов без СД: 174 [122–240] пг/мл и 121 [80–223] пг/мл. Однако данные различия не достигали статистической значимости ($p = 0,096$).

РИСУНОК 2. Анализ размера инфаркта (зона инфаркта + гетерогенная зона) в зависимости от наличия сахарного диабета ($p = 0,017$)
FIGURE 2. Analysis of infarct size (infarct area + heterogeneous area) depending on the presence of diabetes mellitus ($p = 0.017$)

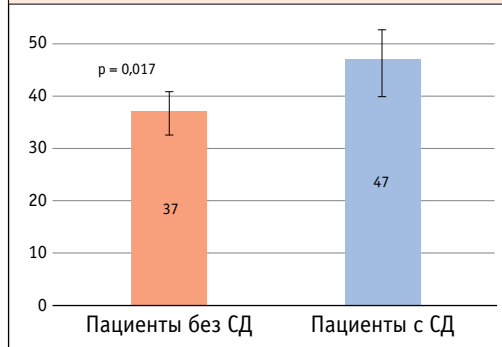
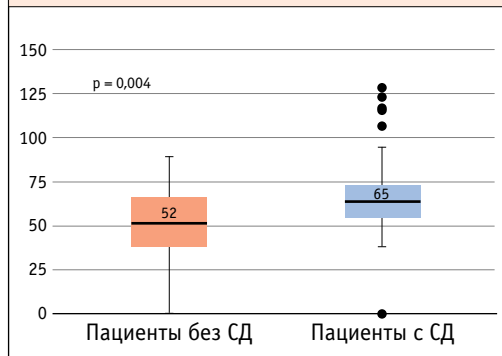


РИСУНОК 3. Анализ объема отека в зависимости от наличия сахарного диабета ($p = 0,004$)
FIGURE 3. Analysis of edema volume depending on the presence of diabetes mellitus ($p = 0.004$)



III. Особенности клинических характеристик, функциональных и структурных параметров миокарда левого желудочка пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и сахарным диабетом 2-го типа

1. Взаимосвязь клинических и функциональных характеристик пациентов с острым инфарктом миокарда и сахарным диабетом 2-го типа

При анализе взаимосвязи клинических и функциональных показателей была выявлена обратная умеренная корреляция

возраста и КДО ЛЖ ($r_{xy} = -0,471$, $p = 0,003$), иКДО ЛЖ ($r_{xy} = -0,439$, $p = 0,007$), а также иКСО ЛЖ ($r_{xy} = -0,33$, $p = 0,046$). У женщин КДО ЛЖ был достоверно меньше, чем у мужчин: 149 ± 46 мл (95% ДИ 121–177) и 198 ± 58 (95% ДИ 174–223), $p = 0,012$ и ММ ЛЖ: 144 г [133–172] и 166 г [146–196], $p = 0,042$. ФВ ЛЖ была ниже у пациентов с ИМ передней локализации по сравнению с нижним: 40% [32–47] и 53% [49–59], $p = 0,007$.

У пациентов с ОИМ и впервые выявленным СД отмечалась тенденция к более низким значениям ФВ, чем у пациентов с длительным анамнезом СД: $40 \pm 6\%$ (95% ДИ 34–45) против $49 \pm 11\%$ (95% ДИ 45–54), $p = 0,052$. У пациентов с более высоким индексом массы тела наблюдались более высокие значения ММ ($r_{xy} = 0,375$, $p = 0,022$).

У пациентов с более высоким уровнем BNP отмечалась тенденция к более низким значениям ФВ ($p = -0,314$, $p = 0,058$) и достоверно более высокий иКДО ЛЖ ($p = 0,336$, $p = 0,042$), КСО ЛЖ ($p = 0,365$, $p = 0,026$), иКСО ЛЖ ($p = 0,379$, $p = 0,021$). Более высокий

уровень гликированного гемоглобина был ассоциирован с более высокими значениями иММ ($p = 0,372$, $p = 0,024$).

2. Взаимосвязь клинических и структурных характеристик пациентов с острым инфарктом миокарда и сахарным диабетом 2-го типа

У женщин масса инфарктной зоны была меньше, чем у мужчин: 12 ± 9 г (95% ДИ 6–18) и 23 ± 14 г (95% ДИ 18–29), $p = 0,014$.

У пациентов с длительным анамнезом СД объем зоны отека был меньше, чем у пациентов с впервые выявленным СД: 60 мл [54–70] и 79 мл [71–104], $p = 0,018$ (рис. 4). Отмечена прямая умеренная корреляция между уровнем гликированного гемоглобина и массой зоны отека ($p = 0,351$, $p = 0,033$), а также относительной величиной отека ($p = 0,331$, $p = 0,049$).

Для массы гетерогенной зоны была характерна следующая зависимость: чем больше масса инфаркта, тем больше масса гетерогенной зоны ($p = 0,401$, $p = 0,011$). У пациентов с МСО масса гетерогенной зоны была статистически значимо больше, чем у пациентов без МСО: 22 г [18–28] и 31 г [25–37], $p = 0,002$. С другой стороны, у пациентов с массой гетерогенной зоны 30 г и более вероятность наличия МСО может прогнозироваться с чувствительностью 70% и специфичностью $82,8\%$: AUC $0,824 \pm 0,087$ (95% ДИ $0,654$ – $0,994$), $p = 0,002$, (рис. 5, 6).

У пациентов с ОИМ и СД отмечалась умеренная прямая корреляция уровня BNP и значений нативного T1 удаленной зоны миокарда ($p = 0,361$, $p = 0,028$) и массы гетерогенной зоны ($p = 0,369$, $p = 0,024$).

3. Взаимосвязь структурных и функциональных характеристик пациентов с острым инфарктом миокарда и сахарным диабетом 2-го типа

У пациентов с ОИМ и СД 2-го типа значения бесконтрастного T1 сохранного миокарда (наиболее удаленный участок миокарда от инфарктной зоны) прямо коррелировали с КСО и КДО ЛЖ, в том числе

РИСУНОК 4. Анализ объема зоны отека в зависимости от длительности сахарного диабета ($p = 0,018$)

FIGURE 4. Analysis of edema area volume as a function of duration of diabetes mellitus ($p = 0,018$)

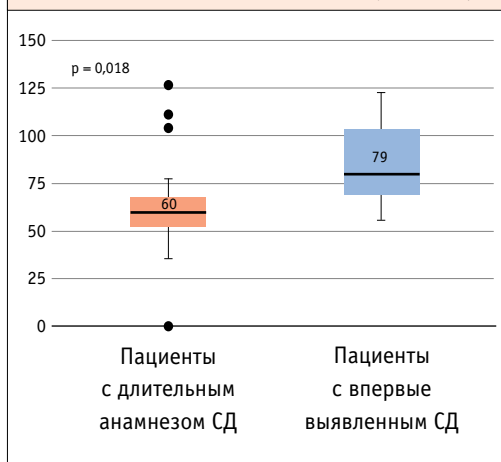
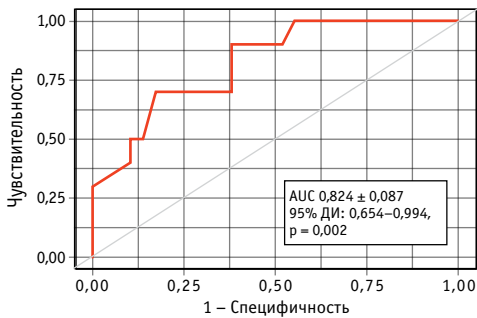


РИСУНОК 5. ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности наличия микрососудистой обструкции от объема гетерогенной зоны (AUC $0,824 \pm 0,087$ (95% ДИ $0,654-0,994$), $p = 0,002$)

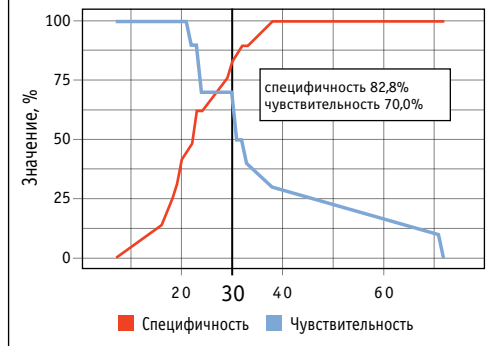
FIGURE 5. ROC-curve showing the dependence of the probability of microvascular obstruction on the heterogeneous zone volume (AUC 0.824 ± 0.087 (95% CI $0.654-0.994$), $p = 0.002$)



с поправкой на площадь поверхности тела, и обратно – с ФВ ЛЖ (табл. 3). ECV удаленной зоны прямо коррелировал с объемами ЛЖ и обратно – с ФВ: чем больше значение ECV, тем больше КДО и КСО ЛЖ и ниже ФВ ЛЖ (табл. 4). После исключения влияния

РИСУНОК 6. Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений объема гетерогенной зоны

FIGURE 6. Analysis of the model sensitivity and specificity according to the threshold heterogeneous zone parameters



СД на выявленную корреляцию взаимосвязь с функциональными параметрами ЛЖ сохранялась (иКДО, КСО, иКСО и ФВ, но не для КДО), однако ее сила несколько уменьшилась: $r = 0,266$, $p = 0,016$ для иКДО; $r = 0,27$, $p = 0,014$ для КСО; $r = 0,322$, $p = 0,003$ для иКСО; $r = -0,278$, $p = 0,011$ для ФВ. Отмечена

ТАБЛИЦА 3. Коэффициенты корреляции для показателей картирования миокарда левого желудочка и функциональных характеристик левого желудочка у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и сахарным диабетом 2-го типа*

TABLE 3. Correlation coefficients for left ventricle myocardial mapping and left ventricle functional characteristics in patients with acute ST elevation myocardial infarction and type 2 diabetes mellitus*

Показатель	Натив. Т1 УЗ	р	Натив. Т1 ИЗ	р	Контр. Т1 УЗ	р	Контр. Т1 ИЗ	р	ECV УЗ	р	ECV ИЗ	р
КДО	0,414	0,011	0,040	0,815	0,141	0,420	0,119	0,525	0,413	0,014	0,110	0,551
иКДО	0,509	0,001	0,096	0,577	0,108	0,535	0,141	0,451	0,479	0,004	0,133	0,477
КСО	0,542	<0,001	0,110	0,524	-0,045	0,797	-0,019	0,921	0,544	<0,001	0,293	0,110
иКСО	0,527	<0,001	0,147	0,392	0,017	0,921	0,054	0,774	0,564	<0,001	0,290	0,113
ФВ	-0,406	0,013	-0,197	0,250	0,138	0,429	0,152	0,416	-0,505	0,002	-0,336	0,064
ММ	0,282	0,091	0,068	0,691	0,479	0,004	0,161	0,386	0,085	0,626	0,423	0,018
иММ	0,322	0,052	0,117	0,497	0,440	0,008	0,163	0,380	0,073	0,676	0,360	0,047

Примечание. Натив. – нативный; Контр. – постконтрастный; ECV – фракция внеклеточного объема; УЗ – удаленная зона (здоровый миокард); ИЗ – инфарктная зона; ФВ – фракция выброса; КДО – конечный диастолический объем; КСО – конечный систолический объем; иКДО – индексированный конечный диастолический объем; иКСО – индексированный конечный систолический объем; ММ – масса миокарда; иММ – индексированная масса миокарда.

* Коэффициент корреляции Пирсона для групп с нормальным распределением и коэффициент корреляции Спирмена в случае распределения, отличного от нормального хотя бы в одной сравниваемой группе.

ТАБЛИЦА 4. Коэффициенты корреляции для тканевых показателей миокарда левого желудочка и функциональных характеристик левого желудочка у пациентов с острым инфарктом миокарда и сахарным диабетом 2-го типа***TABLE 4. Correlation coefficients for left ventricle myocardial tissue measures and left ventricle functional characteristics in patients with acute myocardial infarction and type 2 diabetes mellitus***

Показатель	Масса инфарктной зоны, г	р	Доля инфарктной зоны, %	р	Масса гетерогенной зоны	р	Доля гетерогенной зоны, %	р	Объем зоны отека, мл	р	Доля зоны отека, %	р
КДО	0,673	<0,001	0,390	0,025	0,679	<0,001	0,308	0,087	0,342	0,052	-0,339	0,053
иКДО	0,678	<0,001	0,426	0,013	0,680	<0,001	0,302	0,088	0,297	0,093	-0,330	0,061
КСО	0,689	<0,001	0,615	<0,001	0,680	<0,001	0,259	0,145	0,366	0,036	-0,295	0,096
иКСО	0,663	<0,001	0,464	0,007	0,667	<0,001	0,440	0,010	0,328	0,062	-0,289	0,103
ФВ	-0,508	0,003	-0,498	0,003	-0,473	0,005	-0,507	0,003	-0,200	0,265	0,175	0,331
ММ	0,189	0,293	0,097	0,589	0,470	<0,001	0,053	0,769	0,328	0,063	-0,280	0,115
иММ	0,109	0,548	0,037	0,838	0,219	0,221	-0,009	0,962	0,300	0,090	0,317	0,072

Примечание. ФВ – фракция выброса; КДО – конечный диастолический объем; КСО – конечный систолический объем; иКДО – индексированный конечный диастолический объем; иКСО – индексированный конечный систолический объем; ММ – масса миокарда; иММ – индексированная масса миокарда.

* Коэффициент корреляции Пирсона для групп с нормальным распределением и коэффициент корреляции Спирмена в случае распределения, отличного от нормального хотя бы в одной сравниваемой группе.

прямая корреляция массы инфаркта и массы гетерогенной зоны с КСО ЛЖ и КДО ЛЖ, а также иКСО ЛЖ и иКДО ЛЖ и обратная корреляция с ФВ ЛЖ (табл. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ

Доказано, что наличие СД у пациентов с ОИМ существенно ухудшает прогноз за счет как частоты развития СН и риска повторных ИМ, так и увеличения летального исхода в краткосрочном и отдаленных периодах [10, 11]. По нашим данным, у пациентов с СД КСО ЛЖ и КДО ЛЖ исходно были больше, чем у пациентов без СД. Это может объяснить более выраженную дисфункцию миокарда при наличии СД в дальнейшем: исходно скомпрометированный миокард в условиях острой ишемии, вероятно, обладает меньшим резервом для восстановления функции ЛЖ в отдаленном периоде после ИМ.

По некоторым данным, у 4–22% пациентов с ОИМ впервые выставляется диагноз СД [12]. В нашем исследовании у 9,9% (n = 9)

пациентов из общего количества пациентов с ОИМ, включенных в исследование, впервые был диагностирован СД.

С целью поиска особенностей течения инфаркта у пациентов с СД был проведен ряд исследований по влиянию СД на размер ИМ с применением различных визуализирующих методик. Были получены противоречивые данные. В исследовании 2015 г. G. De Luca et al. изучали влияние СД на размер ИМ у 830 пациентов с ИМпST после проведения чрескожного коронарного вмешательства по данным сцинтиграфии: наличие СД не влияло на размер инфаркта [13]. По данным других исследований с применением однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, напротив, было показано увеличение размера инфаркта на 30–70% у пациентов с СД [14, 15]. Прицельные исследования размера инфарктной зоны у пациентов с СД и ОИМ с применением МРТ сердца не проводились. В нашем исследовании было показано, что

у пациентов с СД 2-го типа достоверно больше размер ИМ, причем за счет как зоны инфаркта (зоны необратимых изменений – некроза), так и увеличения массы гетерогенной зоны. Гетерогенная зона – наименее изученный структурный показатель инфарктного поражения. Ранее было показано, что объем гетерогенной зоны более 14 мл был независимым предиктором неблагоприятных сердечно-сосудистых событий через год после ИМ (сердечно-сосудистая смертность, повторный ИМ или декомпенсация СН) в дополнение к шкале TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction) [16].

Интересной находкой оказалось то, что у пациентов с впервые выявленным СД ФВ ЛЖ была меньше по сравнению с пациентами с длительным течением СД. Данный факт может быть обусловлен как большей вероятностью манифестации СД у пациентов с обширным поражением миокарда за счет стрессового и гемодинамического факторов, так и отсутствием сахароснижающей терапии у пациентов с впервые выявленным СД.

В исследовании M. van Kranenburg et al. было показано, что МСО наряду с ФВ ЛЖ является независимым фактором неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и сердечно-сосудистой смертности через 2 года у пациентов с ИМпСТ [17]. По данным ряда исследований, у пациентов с СД чаще встречается МСО, что патофизиологически обосновано наличием исходной эндотелиальной дисфункции, нарушением регуляции тонуса микрососудистого русла в условиях гипергликемии и хронического воспаления у пациентов с СД [18]. В нашем исследовании частота встречаемости МСО была одинаковой у пациентов как с СД, так и без него, что можно объяснить небольшой выборкой, а также тем, что среди пациентов без СД чаще встречался передний ИМ (при котором частота МСО выше) [19].

Отек миокарда вследствие ИМ – сложный динамический процесс. Отек миокарда после реперфузии, наблюдаемый на T2-взвешенных изображениях, в основном представлен интерстициальным компартментом вследствие разрыва мембран кардиомиоцитов. Концепция расширения отека после ИМ как эквивалента зоны риска недавно была поставлена под сомнение. И наоборот, степень (и протяженность) постинфарктного отека все чаще признается маркером самого повреждения [20]. В нашем исследовании мы определяли только размер зоны отека. Объем зоны отека у пациентов с СД был в среднем на 10 мл больше по сравнению с пациентами без СД. Кроме того, чем выше уровень гликированного гемоглобина, тем больше зона отека у пациентов с СД. По данным литературы, СД и время от начала симптомов до открытия ИСА были единственными независимыми предикторами степени отека миокарда [21].

T1-картирование миокарда – относительно новый метод МРТ сердца, который позволяет выявлять очаговые и диффузные изменения миокарда. ECV рассчитывается автоматически при наличии до- и постконтрастных T1-карт и количественно отражает диффузные изменения, например, диффузный миокардиальный фиброз. При анализе сохранного миокарда при помощи картирования было показано, что значения ECV у пациентов с СД были значимо выше, чем у пациентов без СД. В одном из исследований было показано, что увеличение значений ECV здорового миокарда с течением времени после ИМпСТ связано с увеличением КДО ЛЖ и было обусловлено прогрессирующим интерстициальным фиброзом, а не отеком миокарда [22].

Таким образом, возможным механизмом негативного влияния СД на течение и прогноз ИМ может быть большая площадь

поражения миокарда и исходные диффузные изменения как в сохранном миокарде, так и в зоне инфаркта.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов с острым ИМпСТ и СД по сравнению с пациентами без СД по данным МРТ сердца с контрастированием были выявлены следующие функциональные и структурные особенности миокарда ЛЖ: увеличенный размер КДО ЛЖ, большая зона обратимого (зона отека) и необратимого поражения, а также

диффузные изменения (вероятно, диффузный фиброз) в здоровом миокарде. Данные особенности создают предпосылки для дальнейшего развития патологического ремоделирования миокарда и прогрессирования СН. Исходное наличие диффузного фиброза миокарда ЛЖ у пациентов с СД является одной из дополнительных причин увеличения размера инфаркта по сравнению с пациентами без СД.

Поступила / Received 15.05.2023

Поступила после рецензирования / Revised 30.05.2023

Принята в печать / Accepted 01.06.2023

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Chen X., Savarese G., Dahlström U., Lund L.H., Fu M. Age-dependent differences in clinical phenotype and prognosis in heart failure with mid-range ejection compared with heart failure with reduced or preserved ejection fraction. *Clin Res Cardiol.* 2019;108(12):1394–1405. <https://doi.org/10.1007/s00392-019-01477-z>.
2. Seferović P.M., Polovina M., Bauersachs J., Arad M., Ben Gal T., Lund L.H. et al. Heart failure in cardiomyopathies: a position paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(5):553–576. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1461>.
3. Ritsinger V., Nyström T., Saleh N., Lagerqvist B., Norhammar A. Heart failure is a common complication after acute myocardial infarction in patients with diabetes: A nationwide study in the SWEDEHEART registry. *Eur J Prev Cardiol.* 2020;27(17):1890–1901. <https://doi.org/10.1177/2047487319901063>.
4. Stone G.W., Selker H.P., Thiele H., Patel M.R., Udelson J.E., Ohman E.M. et al. Relationship Between Infarct Size and Outcomes Following Primary PCI: Patient-Level Analysis From 10 Randomized Trials. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67(14):1674–1683. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.01.069>.
5. Gersh B.J., Stone G.W., White H.D., Holmes D.R. Jr. Pharmacological facilitation of primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction: is the slope of the curve the shape of the future? *JAMA.* 2005;293(8):979–986. <https://doi.org/10.1001/jama.293.8.979>.
6. Liu T., Howarth A.G., Chen Y., Nair A.R., Yang H.J., Ren D. et al. Intramyocardial Hemorrhage and the “Wave Front” of Reperfusion Injury Compromising Myocardial Salvage. *J Am Coll Cardiol.* 2022;79(1):35–48. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.10.034>.
7. Kwong R.Y., Sattar H., Wu H., Vorobiof G., Gandla V., Steel K. et al. Incidence and prognostic implication of unrecognized myocardial scar characterized by cardiac magnetic resonance in diabetic patients without clinical evidence of myocardial infarction. *Circulation.* 2008;118(10):1011–1120. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.727826>.
8. Chen Z., Sohal M., Voigt T., Sammut E., Tobon-Gomez C., Child N. et al. Myocardial tissue characterization by cardiac magnetic resonance imaging using T1 mapping predicts ventricular arrhythmia in ischemic and non-ischemic cardiomyopathy patients with implantable cardioverter-defibrillators. *Heart Rhythm.* 2015;12(4):792–801. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2014.12.020>.
9. Wu T.J., Ong J.J., Hwang C., Lee J.J., Fishbein M.C., Czer L. et al. Characteristics of wave fronts during ventricular fibrillation in human hearts with dilated cardiomyopathy: role of increased fibrosis in the generation of reentry. *J Am Coll Cardiol.* 1998;32(1):187–196. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(98\)00184-3](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(98)00184-3).
10. Miettinen H., Lehto S., Salomaa V., Mähönen M., Niemelä M., Haffner S.M. et al. Impact of diabetes on mortality after the first myocardial infarction. The FINMONICA Myocardial Infarction Register Study Group. *Diabetes Care.* 1998;21(1):69–75. <https://doi.org/10.2337/diacare.21.1.69>.
11. Ertelt K., Brenner S.J., Mehran R., Ben-Yehuda O., McAndrew T., Stone G.W. Comparison of Outcomes and Prognosis of Patients With Versus Without Newly Diagnosed Diabetes Mellitus After Primary Percutaneous Coronary Intervention

- for ST-Elevation Myocardial Infarction (the HORIZONS-AMI Study). *Am J Cardiol.* 2017;119(12):1917–1923. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2017.03.016>.
12. Marenzi G., Cosentino N., Milazzo V., De Metrio M., Cecere M., Mosca S. et al. Prognostic Value of the Acute-to-Chronic Glycemic Ratio at Admission in Acute Myocardial Infarction: A Prospective Study. *Diabetes Care.* 2018;41(4):847–853. <https://doi.org/10.2337/dc17-1732>.
 13. De Luca G., Parodi G., Sciagrà R., Bellandi B., Vergara R., Migliorini A. et al. Effect of diabetes on scintigraphic infarct size in STEMI patients undergoing primary angioplasty. *Diabetes Metab Res Rev.* 2015;31(3):322–328. <https://doi.org/10.1002/dmrr.2620>.
 14. Marso S.P., Miller T., Rutherford B.D., Gibbons R.J., Qureshi M., Kalynych A. et al. Comparison of myocardial reperfusion in patients undergoing percutaneous coronary intervention in ST-segment elevation acute myocardial infarction with versus without diabetes mellitus (from the EMERALD Trial). *Am J Cardiol.* 2007;100(2):206–210. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2007.02.080>.
 15. Alegria J.R., Miller T.D., Gibbons R.J., Yi Q.L., Yusuf S. Infarct size, ejection fraction, and mortality in diabetic patients with acute myocardial infarction treated with thrombolytic therapy. *Am Heart J.* 2007;154(4):743–750. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2007.06.020>.
 16. Jensch P.J., Stiermaier T., Reinstadler S.J., Feistritz H.J., Desch S., Fuernau G. et al. Prognostic relevance of peri-infarct zone measured by cardiovascular magnetic resonance in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Int J Cardiol.* 2022;347:83–88. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2021.11.017>.
 17. Van Kranenburg M., Magro M., Thiele H., de Waha S., Eitel I., Cochet A. et al. Prognostic value of microvascular obstruction and infarct size, as measured by CMR in STEMI patients. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2014;7(9):930–939. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2014.05.010>.
 18. Salvatore T., Galiero R., Caturano A., Vetrano E., Loffredo G., Rinaldi L. et al. Coronary Microvascular Dysfunction in Diabetes Mellitus: Pathogenetic Mechanisms and Potential Therapeutic Options. *Biomedicines.* 2022;10(9):2274. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10092274>.
 19. Тереничева М.А., Шахнович Р.М., Стукалова О.В., Буторова Е.А., Терновой С.К. Взаимосвязь структурных изменений миокарда у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST по данным контрастной МРТ с особенностями коронарного поражения и временем реперфузионной терапии. *Russian Electronic Journal of Radiology.* 2021;11(1):114–124. <https://doi.org/10.21569/2222-7415-2021-11-1-114-124>.
Terenicheva M.A., Shakhnovich R.M., Stukalova O.V., Butorova E.A., Ternovoy S.K. The relationship of structural changes of the myocardium in patients with acute myocardial infarction with ST segment elevation according to contrast MRI data with the features of coronary lesion and the time of reperfusion therapy. *Russian Electronic Journal of Radiology.* 2021;11(1):114–124. (In Russ.) <https://doi.org/10.21569/2222-7415-2021-11-1-114-124>.
 20. Ibanez B., Aletras A.H., Arai A.E., Arheden H., Bax J., Berry C. et al. Cardiac MRI Endpoints in Myocardial Infarction Experimental and Clinical Trials: JACC Scientific Expert Panel. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(2):238–256. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.05.024>.
 21. Zia M.I., Ghugre N.R., Roifman I., Strauss B.H., Walcarius R., Mohammed M. et al. Comparison of the frequencies of myocardial edema determined by cardiac magnetic resonance in diabetic versus nondiabetic patients having percutaneous coronary intervention for ST elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2014;113(4):607–612. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2013.10.040>.
 22. Carberry J., Carrick D., Haig C., Rauhalammi S.M., Ahmed N., Mordi I. et al. Remote Zone Extracellular Volume and Left Ventricular Remodeling in Survivors of ST-Elevation Myocardial Infarction. *Hypertension.* 2016;68(2):385–391. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07222>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Р.М. Шахнович, О.В. Стукалова

Концепция и дизайн исследования – Р.М. Шахнович, О.В. Стукалова, Ю.О. Шалагинова

Написание текста – Ю.О. Шалагинова

Сбор и обработка материала – Ю.О. Шалагинова, А.Г. Комарова, Н.Л. Ляхова

Обзор литературы – Ю.О. Шалагинова

Перевод на английский язык – Ю.О. Шалагинова

Анализ материала – Ю.О. Шалагинова

Статистическая обработка – Ю.О. Шалагинова

Редактирование – Р.М. Шахнович, О.В. Стукалова, И.И. Староверов

Утверждение окончательного варианта статьи – Р.М. Шахнович, О.В. Стукалова, И.И. Староверов, С.К. Терновой

Contribution of authors:

Concept of the article – Roman M. Shakhnovich, Olga V. Stukalova

Study concept and design – Roman M. Shakhnovich, Olga V. Stukalova, Yuliya O. Shalaginova

Text development – Yuliya O. Shalaginova

Collection and processing of material – Yuliya O. Shalaginova, Anna G. Komarova, Natalia L. Lyakhova

Literature review – Yuliya O. Shalaginova

Translation into English – Yuliya O. Shalaginova

Material analysis – Yuliya O. Shalaginova

Statistical processing – Yuliya O. Shalaginova

Editing – Roman M. Shakhnovich, Olga V. Stukalova, Igor I. Staroverov

Approval of the final version of the article – Roman M. Shakhnovich, Olga V. Stukalova, Igor I. Staroverov, Sergey K. Ternovoy

Информация об авторах:

Стукалова Ольга Владимировна, к.м.н., старший научный сотрудник отделения томографии, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова; 121552, Россия, Москва, ул. Академика Чазова, д. 15а; <https://orcid.org/0000-0001-8377-2388>; olgastukalova@mail.ru

Шалагинова Юлия Олеговна, врач-кардиолог 1-го кардиологического отделения, аспирант отдела неотложной кардиологии, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова; 121552, Россия, Москва, ул. Академика Чазова, д. 15а; <https://orcid.org/0000-0002-4268-7301>; Shalaginovayuliya@gmail.com

Шахнович Роман Михайлович, д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела неотложной кардиологии, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова; 121552, Россия, Москва, ул. Академика Чазова, д. 15а; <https://orcid.org/0000-0003-3248-0224>; shakhnovich@mail.ru

Комарова Анна Григорьевна, к.м.н., заместитель главного врача, ведущий научный сотрудник, Городская клиническая больница имени С.П. Боткина; 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 5; <https://orcid.org/0000-0002-8633-7012>; bellis-06@mail.ru

Ляхова Наталия Леонидовна, к.м.н., заведующая отделением кардиологии №4, научный сотрудник, Городская клиническая больница имени С.П. Боткина; 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 5; <https://orcid.org/0000-0003-2701-3525>; lyakhova@gmail.com

Терновое Сергей Константинович, академик РАН, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отделения томографии, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова; 121552, Россия, Москва, ул. Академика Чазова, д. 15а; заведующий кафедрой лучевой диагностики и лучевой терапии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0003-4374-1063>; prof_ternovoy@list.ru

Староверов Игорь Иванович, д.м.н., главный научный сотрудник отдела неотложной кардиологии, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова; 121552, Россия, Москва, ул. Академика Чазова, д. 15а; <https://orcid.org/0000-0002-0049-6101>; i-staroverov@yandex.ru

Information about the authors:

Olga V. Stukalova, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Tomography, National National Medical Research Centre of Cardiology named after Academician E.I. Chazov; 15a, Academician Chazov St., Moscow, 121552, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8377-2388>; olgastukalova@mail.ru

Yuliya O. Shalaginova, Cardiologist of the 1st Department of Cardiology, Postgraduate Student of the Department of Emergency Cardiology, National Medical Research Centre of Cardiology named after Academician E.I. Chazov; 15a, Academician Chazov St., Moscow, 121552, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4268-7301>; Shalaginovayuliya@gmail.com

Roman M. Shakhnovich, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher, Department of Emergency Cardiology, National Medical Research Centre of Cardiology named after Academician E.I. Chazov; 15a, Academician Chazov St., Moscow, 121552, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3248-0224>; shakhnovich@mail.ru

Anna G. Komarova, Cand. Sci. (Med.), Deputy Chief Physician, Leading Researcher, Botkin City Clinical Hospital; 5, 2nd Botkinsky Proezd, Moscow, 125284, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8633-7012>; bellis-06@mail.ru

Natalia L. Lyakhova, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Cardiology No. 4, Researcher, Botkin City Clinical Hospital; 5, 2nd Botkinsky Proezd, Moscow, 125284, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2701-3525>; lyakhova@gmail.com

Sergey K. Ternovoy, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Researcher of the Department of Tomography, National Medical Research Centre of Cardiology named after Academician E.I. Chazov; 15a, Academician Chazov St., Moscow, 121552, Russia; Head of the Department of Radiation Diagnostics and Radiation Therapy, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4374-1063>; prof_ternovoy@list.ru

Igor I. Staroverov, Dr. Sci. (Med.), Chief Researcher of the Department of Emergency Cardiology, National Medical Research Centre of Cardiology named after Academician E.I. Chazov; 15a, Academician Chazov St., Moscow, 121552, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0049-6101>; i-staroverov@yandex.ru

Риск развития кровотечений, требующих гемотрансфузии, после транскатетерной имплантации аортального клапана у пациентов с сопутствующей ишемической болезнью сердца

А.А. Нурхаметова[✉], alin4ikmd@mail.ru, Т.Э. Имаев, А.Е. Комлев, С.К. Курбанов, Ф.Т. Агеев, П.М. Лепилин, А.С. Колегаев, Р.С. Акчури
Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова; 121552, Россия, Москва, ул. Академика Чазова, д. 15а

Резюме

Введение. Периоперационное кровотечение является потенциально жизнеугрожающим осложнением хирургического вмешательства. Встречаемость периоперационных кровотечений при транскатетерной имплантации аортального клапана (ТИАК) достигает 6%.

Повышенный риск развития периоперационных кровотечений отмечается у пациентов, требующих постоянной антиагрегантной терапии, к которой относятся пациенты с сопутствующей ишемической болезнью сердца (ИБС).

Цель. Изучить факторы риска развития кровотечений, требующих гемотрансфузии, у пациентов, госпитализированных для проведения ТИАК, при сопутствующей ИБС.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное исследование. Рассмотрены пациенты, перенесшие ТИАК в период с 2016 по 2021 г., при сопутствующей ИБС с гемодинамически значимым поражением коронарных артерий (n = 270). Изучена частота развития ранних послеоперационных кровотечений, требующих проведения гемотрансфузий. Выполнена оценка факторов риска развития кровотечений.

Результаты. Средний возраст исследуемых составил $77,7 \pm 7,2$ года, количество пациентов мужского и женского пола было сопоставимо – 45,9 и 54,1%. У большинства пациентов была диагностирована хроническая сердечная недостаточность (90,4%), у половины – легочная гипертензия (51,9%). Частота развития кровотечений, потребовавших проведения гемотрансфузии, составила 9,3%. Повышение риска развития кровотечений, требующих гемотрансфузии, ассоциировано с наличием следующих факторов риска: двойная антиагрегантная терапия, исходная анемия (гемоглобин менее 120 г/л), инсульт в анамнезе, хроническая почечная недостаточность и критический аортальный стеноз. Полученные факторы риска включены в прогностическую модель.

Заключение. У 9,3% пациентов с тяжелым аортальным стенозом и сопутствующей ИБС при проведении ТИАК развиваются кровотечения, требующие гемотрансфузии. Развитие кровотечения можно частично спрогнозировать с помощью предложенной в исследовании модели. Ее использование в клинической практике может быть полезным для определения преобладающего риска тромботических или геморрагических событий в послеоперационном периоде.

Ключевые слова: транскатетерное протезирование аортального клапана, периоперационное кровотечение, двойная антиагрегантная терапия, факторы риска развития кровотечений

Для цитирования: Нурхаметова А.А., Имаев Т.Э., Комлев А.Е., Курбанов С.К., Агеев Ф.Т., Лепилин П.М., Колегаев А.С., Акчури Р.С. Риск развития кровотечений, требующих гемотрансфузии, после транскатетерной имплантации аортального клапана у пациентов с сопутствующей ишемической болезнью сердца. *Атеротромбоз*. 2023;13(1):74–84. <https://doi.org/10.21518/at2023-005>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Risk of bleeding requiring blood transfusion after transcatheter implantation of the aortic valve in patients with concomitant coronary artery disease

Alina A. Nurkhametova[✉], alin4ikmd@mail.ru, Timur E. Imaev, Alexey E. Komlev, Said K. Kurbanov, Fail T. Ageev, Petr M. Lepilin, Alexander S. Kolegaev, Renat S. Akchurin
National Medical Research Center of Cardiology named after the Academician E.I. Chazov; 15a, Academician Chazov St., Moscow, 121552, Russia

Abstract

Introduction. Perioperative bleeding is a potentially life-threatening complication of surgical intervention. The incidence of perioperative bleeding during transcatheter aortic valve implantation (TAVI) reaches 6%. An increased risk of perioperative bleeding is noted in patients requiring constant antiplatelet therapy, which includes patients with concomitant coronary artery disease (CAD).

Aim. The study of risk factors of bleeding, which require blood transfusion in candidates for TAVI with concomitant CAD.

Materials and methods. A retrospective study. The patients with concomitant CAD who underwent TAVI from 2016 to 2021 with hemodynamically significant coronary artery stenosis ($n = 270$) were included in this study. The incidence of early postoperative bleeding requiring blood transfusions was analyzed. Risk factors of bleeding development were evaluated.

Results. The average age of the patients was 77.7 ± 7.2 years, the number of male and female patients was comparable (45.9 and 54.1%). The majority of patients were diagnosed with chronic heart failure (90.4%), more than half of the patients suffered from pulmonary hypertension (51.9%). The incidence of bleeding that required blood transfusion was 9.3%. The risk factors of the bleeding were dual antiplatelet therapy, baseline anemia (hemoglobin less than 120 g/l), history of stroke, chronic renal failure and critical aortic stenosis. The risk factors were included in the predictive model.

Conclusion. Bleeding requiring blood transfusion in patients with severe aortic stenosis and CAD after TAVR occurs in 9.3%. It can be partially predicted using the predictive model. The using of the predictive model may be useful in determining the predominant risk of thrombotic or bleeding events after surgery.

Keywords: transcatheter aortic valve replacement, perioperative bleeding, dual antiplatelet therapy, risk factors of bleeding

For citation: Nurkhametova A.A., Imaev T.E., Komlev A.E., Kurbanov S.K., Ageev F.T., Kolegaev A.S., Lepilin P.M., Akchurin R.S. Risk of bleeding requiring blood transfusion after transcatheter implantation of the aortic valve in patients with concomitant coronary artery disease. *Atherothrombosis*. 2023;13(1):74–84. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/at2023-005>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Транскатетерная имплантация аортально-го клапана (ТИАК) имеет очевидные преимущества, характерные для малоинвазивного вмешательства. В то же время данная операция сопряжена с риском развития многочисленных сердечно-сосудистых осложнений, среди которых кровотечение является наиболее частым [1–3]. Крупное кровотечение является жизнеугрожающим состоянием и встречается в 10% случаев при традиционной хирургической замене аортального клапана (АК), а при операции ТИАК – в 6% случаев [4, 5]. Частота развития кровотечений выше у пациентов, направляемых на ТИАК на фоне текущей антитромботической терапии, в особенности в случае двойной антиагрегантной терапии (ДААТ). Назначение ДААТ перед операцией сопровождается повышением комбинированных событий (30-дневной летальности и кровотечений) в 2,6 раза [6]. Использование ДААТ перед ТИАК обычно рассматривается в группе пациентов с сопутствующей ишемической болезнью сердца (ИБС), перенесших чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) в течение предшествующих 6 мес. Особенно актуально продолжение ДААТ при недавнем ЧКВ (менее 1 мес.).

Причины кровотечения после ТИАК в большинстве случаев традиционны для оперативного лечения, к ним следует отнести кровотечение *in situ* в месте хирургического доступа, желудочно-кишечные кровотечения (ЖКК), кровотечение в полость перикарда и др. Среди других причин кровотечения в этой категории пациентов необходимо выделить синдром Хейде (СХ), представляющий собой сочетание тяжелого аортального стеноза (АС) и рецидивирующих ЖКК вследствие ангиодисплазии [7]. Распространенность ЖКК у пациентов с АС, связанных с СХ, составляет от 1 до 3% [8, 9]. У пациентов с АС, у которых источник кровотечения не был установлен, следует подозревать СХ [10]. Патогенетическим механизмом развития СХ является высокое гидравлическое напряжение сдвига на АК у пациентов с АС, которое вызывает разрушение высокомолекулярных мультимеров фактора фон Виллебранда (ФВ) и снижение его коллагенсвязывающей активности [11]. Развитие ангиодисплазии связано с ишемией слизистой оболочки, приводящей к расширению сосудов и формированию коралловидных сосудов по всему желудочно-кишечному тракту с наибольшей распространенностью в правой ободочной

и слепой кишке [12]. В течение 12 мес., несмотря на успешно выполненную операцию ТИАК, рецидив ЖКК у пациентов с СХ был значительным (39,8%) и выше по сравнению с пациентами без СХ [7].

Наличие хронической анемии является характерным признаком у кандидатов на ТИАК. Анемия до и после оперативного вмешательства встречается нередко и может быть связана с наличием хронического заболевания, сосудистыми осложнениями, скрытым кровотечением или гемодилюцией в ходе послеоперационной гидратации, необходимой для недостающего наполнения или при возникновении обструкции выходного тракта левого желудочка [13]. В связи с этим потребность в переливании эритроцитарной массы, несмотря на то что оно связано с неблагоприятными результатами, возникает часто [14]. Так, по данным D. Tchetchet et al., 38,9% пациентов, перенесших ТИАК, проведено минимум однократное переливание крови [15]. Неблагоприятные события после гемотрансфузии у пациентов, перенесших ТИАК, были изучены по результатам регистра TRITAVI. Авторы этого исследования пришли к следующим выводам:

1) возникает высокая потребность в переливании эритроцитов после операции ТИАК, которая независимо связана с увеличением ранней летальности;

2) переливание эритроцитарной взвеси увеличивает риск развития острого повреждения почек;

3) сама по себе трансфузия эритроцитов ассоциирована с летальностью независимо от развития крупных кровотечений и сосудистых осложнений [16].

В настоящее время не существует общепринятого алгоритма выполнения гемотрансфузии у пожилых пациентов, которые составляют большинство среди кандидатов на ТИАК. Выделение категории пациентов

высокого риска кровотечений, требующих гемотрансфузии, представляется необходимым для определения риска хирургического лечения и изучения возможностей профилактики геморрагических осложнений.

Целью настоящего исследования явилось определение факторов риска кровотечений, требующих гемотрансфузии, в группе перенесших ТИАК пациентов при сопутствующей ИБС.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В период с 2016 по 2021 г. в отдел сердечно-сосудистой хирургии Научно-исследовательского института клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова Национального медицинского исследовательского центра кардиологии имени академика Е.И. Чазова (руководитель – академик РАН Р.С. Акчурин) было госпитализировано 1046 пациентов с тяжелым АС для проведения операции первичной трансфеморальной ТИАК. Среди них у 276 пациентов была диагностирована сопутствующая ИБС с гемодинамически значимым поражением коронарных артерий. Операция ТИАК была выполнена у 270 пациентов.

Дизайн исследования. Исследование ретроспективное одноцентровое. Включены все пациенты, перенесшие ТИАК в период с января 2016 г. по январь 2021 г., всего 270 пациентов с сопутствующей гемодинамически значимой ИБС. Терапия антикоагулянтами (при наличии показаний) была отменена при приеме прямых пероральных антикоагулянтов в сроки до 48 ч, а при приеме варфарина операция ТИАК проводилась при снижении международного нормализованного отношения до менее 1,8 после временной отмены препарата. В качестве конечной точки выполнен анализ кровотечений, требующих гемотрансфузии. Гемотрансфузия проводилась по решению

сердечно-сосудистой команды, при принятии которого использовался критерий в виде снижения уровня гемоглобина менее 7 г/дл.

Среди исходных клинико-демографических критериев следует выделить следующие:

- мультифокальный атеросклероз был выставлен при гемодинамически значимом поражении сонных артерий и (или) артерий нижних конечностей у исследуемых пациентов с ИБС;
- критический АС диагностировался при площади раскрытия АК (AVA) не более 0,6 см²;
- хроническая почечная недостаточность была диагностирована при стойком (более 3 мес.) снижении скорости клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин.

Методы статистического анализа данных. Статистическую обработку проводили при помощи статистического пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 26.0 (IBM, США), Microsoft Excel 2010 (Microsoft, США), StatTech v.2.8.4 (ООО «Статтех», Россия). Перед началом анализа количественных данных проводилась их проверка на нормальность распределения (визуальный анализ гистограммы, асимметрия, эксцесс, коэффициент вариации, критерий Колмогорова – Смирнова). При распределении, близком к нормальному, переменные представлены в виде среднего арифметического (M) и стандартного отклонения (SD), а при существенном отклонении от нормального распределения использовали медиану (Me) и интерквартильный размах (Q₁; Q₃). Для клинически значимых эффектов рассчитывали отношение шансов (ОШ) с 95%-м доверительным интервалом (95% ДИ). Построение прогностической модели вероятности определенного исхода выполнялось при помощи метода логистической регрессии. Мерой определенности, указывающей на ту часть дисперсии, которая может быть объяснена с помощью логистической регрессии, служил коэффициент R² Найджелкерка.

Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода применялся метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Основные характеристики пациентов, включенных в исследование, представлены в табл. 1. В основном исследуемая группа была сформирована из пациентов пожилого и старческого возраста, средний возраст составлял $77,7 \pm 7,2$ года. Количество мужчин и женщин было примерно равным и составляло 45,9 и 54,1%. Доля пациентов, перенесших реваскуляризацию миокарда в анамнезе до постановки диагноза тяжелого АС, была невелика и составила 9,6%. У 41,1% (n = 111) при поступлении отмечалась анемия (снижение гемоглобина менее 120 г/л). Осложненное течение АС с развитием хронической сердечной недостаточности и легочной гипертензии отмечалось у 90,4 и 51,9% исследуемых соответственно. Риск хирургического лечения по шкале Euroscore II у большинства был умеренным, более 25% имели высокий риск.

Частота развития кровотечений, требующих гемотрансфузии, составила 9,3% (n = 25), несколько выше была частота кровотечений BARC 2–5, составившая 13,0% (n = 35). Выполнен анализ факторов риска развития кровотечений, требующих гемотрансфузии. Для этого мы разделили пациентов на две группы соответственно указанному событию: в первую группу вошли 25 пациентов, во вторую – 245. Отдельно в группе пациентов, получавших постоянную антикоагулянтную терапию (n = 83), изучено влияние терапии «моста» на развитие события, доля

ТАБЛИЦА 1. Основные исходные клинко-демографические характеристики, n (%)
TABLE 1. Baseline clinical and demographic characteristics of patients, n (%)

Параметр	Значение
Возраст, М ± SD, годы	77,7 ± 7,2
Мужской пол	124 (45,9%)
Ожирение	115 (42,6%)
Сахарный диабет	60 (22,2%)
Артериальная гипертензия	258 (95,6%)
Курение в анамнезе	34 (12,6%)
Хроническая обструктивная болезнь легких	17 (6,3%)
Постинфарктный кардиосклероз	71 (26,3%)
Низкая фракция выброса левого желудочка	72 (26,7%)
ЧКВ в анамнезе	16 (5,9%)
ЧКВ перед ТИАК	206 (76,3%)
Недавнее ЧКВ (до 30 суток) перед ТИАК	106 (51,5%)
Коронарное шунтирование в анамнезе	10 (3,7%)
Мультифокальный атеросклероз	101 (37,4%)
Фибрилляция предсердий	83 (30,7%)
Хроническая сердечная недостаточность	244 (90,4%)
Легочная гипертензия	140 (51,9%)
Нарушение мозгового кровообращения в анамнезе	32 (11,9%)
Хроническая почечная недостаточность	67 (24,8%)
Риск по Euroscore II, Me (Q ₁ ; Q ₃), %	3,2 (1,9; 5,9)

Примечание. ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; ТИАК – транскатетерная имплантация аортального клапана.

таких пациентов составила 36,1% (n = 30). Наиболее существенное влияние с достижением статистически значимых различий продемонстрировали два фактора: исходная анемия – снижение гемоглобина менее 120 г/л при поступлении (ОШ 7,3; 95% ДИ 1,4–38,1; p = 0,013) и хроническая почечная недостаточность (ОШ 5,2; 95% ДИ 1,2–22,5; p = 0,036). Тенденция к увеличению встречаемости кровотечений отмечалась у пациентов на фоне ДААТ перед операцией (ОШ 4,0; 95% ДИ 0,8–20,7, p = 0,076), при перенесенном остром нарушении

мозгового кровообращения (ОНМК) в анамнезе (ОШ 4,7; 95% ДИ 1,0–21,9, p = 0,066) и критическом стенозе АК (ОШ 3,7; 95% ДИ 0,4–31,2, p = 0,268). Терапия «моста» не сопровождалась существенным повышением вероятности развития кровотечений, требующих гемотрансфузии (13,3 против 12,0%; ОШ 1,2; 95% ДИ 0,3–4,5, p = 0,648). Результаты анализа отражены в табл. 2.

Все 8 факторов сопровождалось увеличением вероятности развития кровотечений, из них статистически значимые различия достигнуты лишь для двух: хроническая почечная недостаточность и исходная анемия, которые сопровождалось многократным повышением вероятности. ДААТ, ОНМК в анамнезе и критический стеноз АК увеличивали вероятность развития кровотечений в 3–5 раз, однако полученная разница не достигала статистической значимости.

Наиболее значимые факторы (ОШ больше 3), сопровождающиеся увеличением вероятности кровотечения, требующего

ТАБЛИЦА 2. Факторы, ассоциированные с развитием послеоперационного кровотечения (при отношении шансов более 1,5)
TABLE 2. Factors associated with postoperative bleeding (only OR >1,5)

Фактор	ОШ	95% ДИ	P
Исходная анемия	7,3	1,4–38,1	0,013
Хроническая почечная недостаточность	5,2	1,2–22,5	0,036
ОНМК в анамнезе	4,7	1,0–21,9	0,066
Двойная антиагрегантная терапия	4,0	0,8–20,7	0,076
Критический стеноз аортального клапана	3,7	0,4–31,2	0,268
Женский пол	2,4	0,5–12,3	0,465
Легочная гипертензия	1,8	0,4–7,8	0,489
Кровотечения в анамнезе	1,5	0,2–13,0	0,729

Примечание. ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения.

гемотрансфузии, были включены в много-факторную модель методом бинарной логистической регрессии. Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%;$$

$$z = -5,868 + 1,419X_{\text{хпн}} + 1,609X_{\text{и}} + 0,984X_{\text{кс}} + 1,226X_{\text{иа}} + 1,551X_{\text{даат}},$$

где P – вероятность гемотрансфузии, $X_{\text{хпн}}$ – ХПН (0 – нет почечной недостаточности, 1 – почечная недостаточность), $X_{\text{и}}$ – инсульт/ОНМК в анамнезе (0 – нет инсульта в анамнезе, 1 – инсульт в анамнезе), $X_{\text{кс}}$ – критический стеноз АК, AVA $\leq 0,6$ (0 – тяжелый стеноз АК, 1 – критический стеноз АК), $X_{\text{иа}}$ – исходная анемия (0 – уровень гемоглобина перед операцией более 120 г/л, 1 – анемия перед операцией), $X_{\text{даат}}$ – двойная антиагрегантная терапия (0 – монотерапия, 1 – двойная).

Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка модель объясняет 30,6% наблюдаемой дисперсии кровотечения, требующего гемотрансфузии. Характеристики факторов риска, используемых в модели, с вероятностью гемотрансфузии описаны в табл. 3 и представлены наглядно на рис. 1. Выполнен расчет ОШ, скорректированного по отношению каждого изучаемого фактора риска к остальным, указанным в табл. 3.

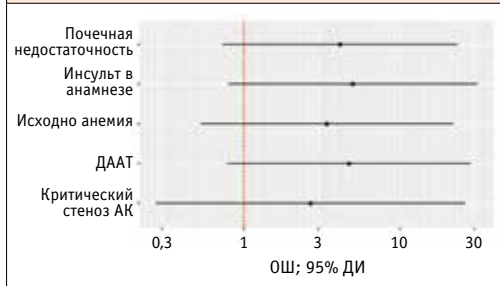
При оценке зависимости вероятности переливание крови от значения логистической

функции P с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая (рис. 2).

Площадь под ROC-кривой составила $0,841 \pm 0,089$ с 95% ДИ 0,667–1,000. Полученная модель была статистически значимой ($p = 0,001$). Пороговое значение логистической функции P в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 0,151. Кровотечение, требующее гемотрансфузии, прогнозировалось при значении логистической функции P выше 0,151 или равном ей. Чувствительность и специфичность модели составили 62,5 и 92,7%

РИСУНОК 1. Оценка отношения шансов с 95%-м доверительным интервалом для изучаемых факторов риска кровотечений, требующих гемотрансфузии

FIGURE 1. Odds ratios with 95% wald confidence limits for risk factors associated with bleedings requiring blood transfusion



ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; АК – аортальный клапан; ДААТ – двойная антиагрегантная терапия.

ТАБЛИЦА 3. Характеристики связи факторов риска модели с вероятностью гемотрансфузии

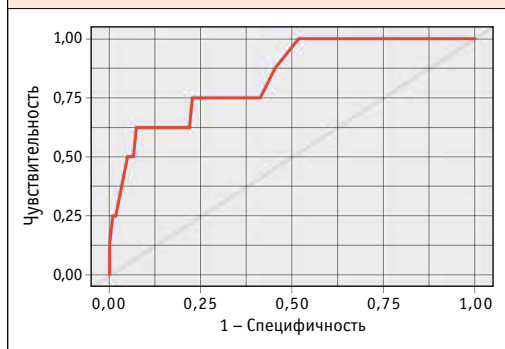
TABLE 3. Relationship between risk factors included in statistical model and probability of blood transfusion

Фактор	Нескорректированное		Скорректированное	
	ОШ (95% ДИ)	p	ОШ (95% ДИ)	P
ХПН	5,2 (1,2–22,5)	0,028	4,1 (0,7–23,6)	0,110
ОНМК в анамнезе	4,7 (1,0–21,9)	0,048	4,9 (0,8–31,4)	0,086
Критический стеноз АК	3,7 (0,4–31,2)	0,227	2,7 (0,3–26,2)	0,398
Исходная анемия	7,3 (1,4–38,1)	0,018	3,4 (0,5–21,9)	0,197
ДААТ	4,0 (0,8–20,7)	0,096	4,7 (0,8–28,4)	0,090

Примечание. ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; ХПН – хроническая почечная недостаточность; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; АК – аортальный клапан; ДААТ – двойная антиагрегантная терапия.

РИСУНОК 2. ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности гемотрансфузии от значения логистической функции

FIGURE 2. ROC-curve indicates a dependency between risk of blood transfusion and value of the logistic function



соответственно. При значении $P < 0,151$ риск кровотечения, требующего гемотрансфузии, прогнозируется как низкий, а при значении $P \geq 0,151$ – как высокий.

ОБСУЖДЕНИЕ

Частота тяжелых геморрагических событий у пациентов, перенесших операцию ТИАК, по данным литературы колеблется от 5 до 20%, для крупных кровотечений – от 2 до 40% [17–19]. Развитие кровотечения на госпитальном этапе является не только серьезным осложнением послеоперационного течения, но и важнейшим прогностическим предиктором после выписки пациентов [20–25].

При анализе данных литературы в качестве факторов риска кровотечений изучались как отдельные клинические и демографические параметры, так и уже существующие шкалы. Так, по данным японского регистра OCEAN-TAVI было установлено, что риск кровотечений по шкале HAS-BLED 4 балла предсказывал более высокую частоту развития тяжелых геморрагических осложнений [21]. В качестве самостоятельного предиктора тяжелых кровотечений в серии исследований

выделена роль тяжелой почечной недостаточности [22–26]. По данным литературы частота развития кровотечений, требующих гемотрансфузии, и жизнеугрожающих кровотечений составляет 6–7% [23, 24]. В работе Н. Khan et al. выделены следующие предикторы кровотечений: возраст старше 75 лет, женский пол, наличие в анамнезе терминальной почечной недостаточности, заболеваний печени, застойная сердечная недостаточность, заболевания периферических артерий и ИБС [23]. S. Zahid et al. выделили роль язвенной болезни желудка и продемонстрировали частично схожие результаты по другим предикторам кровотечений [25]. В других работах наиболее значимыми предикторами развития тяжелых кровотечений явились анемия, сахарный диабет и использование трансаксиллярного доступа, а также предшествующее ЧКВ и женский пол [26–28]. В одной из последних работ, посвященных этому вопросу, отмечена роль инсульта в анамнезе и хронической почечной недостаточности [24]. В отечественной литературе риски кровотечений при ТИАК были изучены А.И. Мироновой и др. в когорте пациентов с фибрилляцией предсердий. По результатам многофакторного анализа предикторами развития больших / клинически значимых кровотечений (BARC 2–5) во время госпитализации оказались женский пол, гипопротеинемия при поступлении, ЧКВ менее чем за 3 мес. до ТИАК и рутинное применение терапии «моста» [29]. В изученной нами выборке доля пациентов с ИБС и фибрилляцией предсердий составила 31%, однако терапия «моста» использовалась только у 1/3 из этих пациентов, поскольку в реальной клинической практике мы старались использовать тактику временного перехода на прямые антикоагулянты как можно реже, в первую очередь у пациентов с механическим протезом митрального клапана, не включавшихся в настоящее исследование.

В нашей работе частота кровотечений, требующих гемотрансфузии, была немного выше в сравнении с данными литературы. Мы предполагаем, что основной причиной этого явилась селективная когорта пациентов с сопутствующей ИБС. Так, хирургическое лечение у большинства пациентов было выполнено на фоне ДААТ. Среди ведущих факторов риска нами выделены: хроническая почечная недостаточность, ОНМК в анамнезе, исходная анемия, а также прием ДААТ на фоне предшествующей ЧКВ и критический стеноз АК ($AVA < 0,6 \text{ см}^2$). Мы впервые выявили негативную роль критического стеноза АК в риске развития тяжелых кровотечений, другие выявленные факторы риска были описаны ранее. Одним из возможных объяснений патогенетической роли критического АС в повышении риска кровотечений является тот факт, что наблюдаемые при данном заболевании высокие скорости пристеночного сдвига потока крови создают условия для гидродинамической активации молекул ФВ, который изменяет свою конформацию с глобулярной на фибриллярную. Активированные молекулы ФВ открывают доступ тромбоцитов и факторов свертывания к ранее скрытым в глобулярной структуре доменам молекулы и одновременно подвергаются повышенной деградации металлопротеиназой ADAMTS13. Деструкция ФВ при сохранении его массовой концентрации приводит к дефициту гемостатически активных высокомолекулярных мультимеров ФВ в крови и, как следствие, к развитию приобретенной болезни Виллебранда типа 2А. Клинические проявления данного гемореологического феномена реализуются в повышении частоты геморрагических событий. Существенный клинический интерес представляет выявление обратимых факторов риска, среди которых – исходная анемия и прием ДААТ. Выделение этих факторов может быть полезным с точки

зрения контроля геморрагического риска у кандидатов на ТИАК.

Нам не удалось продемонстрировать самостоятельную прогностическую ценность ни для одного из упомянутых факторов. Однако принимая во внимание данные литературы с упоминанием большинства из них ранее и многократное увеличение вероятности развития кровотечения для каждого из них в нашей работе, их ценность в качестве факторов риска кровотечений может быть высокой. В нашей работе была впервые предложена прогностическая модель с включением основных факторов риска кровотечений, требующих гемотрансфузии, которая объясняет около 1/3 событий. Использование модели с оценкой вероятности кровотечения может быть полезным в клинической практике для определения превалирующего риска тромботических или геморрагических событий. Наиболее очевидной точкой практического приложения предложенной модели представляется решение вопроса о безопасности продолжения ДААТ у кандидатов на ТИАК с ранее выполненной ЧКВ. Отсутствие четкого отрезного значения и малая дисперсия выборки ограничивают использование модели в клинической практике. Необходимы дополнительные исследования с увеличением количества пациентов в будущем.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Геморрагические осложнения являются распространенным осложнением ТИАК, частота кровотечений, требующих гемотрансфузии, в нашей работе составила 9,3%. Среди факторов риска кровотечений наиболее значимыми являются ДААТ, исходная анемия (гемоглобин менее 120 г/л), инсульт в анамнезе, хроническая почечная недостаточность и критический стеноз АК.

Поступила / Received 27.03.2023

Поступила после рецензирования / Revised 01.06.2023

Принята в печать / Accepted 05.06.2023

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Leon M.B., Smith C.R., Mack M., Miller D.C., Moses J.W., Svensson L.G. et al. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med.* 2010;363(17):1597–1607. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1008232>.
2. Dworakowski R., MacCarthy P.A., Monaghan M., Redwood S., El-Gamel A., Young C. et al. Transcatheter aortic valve implantation for severe aortic stenosis—a new paradigm for multidisciplinary intervention: a prospective cohort study. *Am Heart J.* 2010;160(2):237–243. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2010.05.014>.
3. Thomas M., Schymik G., Walther T., Himbert D., Lefèvre T., Treede H. et al. Thirty-day results of the SAPIEN aortic Bioprosthesis European Outcome (SOURCE) Registry: A European registry of transcatheter aortic valve implantation using the Edwards SAPIEN valve. *Circulation.* 2010;122(1):62–69. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.907402>.
4. Rotman O.M., Bianchi M., Ghosh R.P., Kovarovic B., Bluestein D. Principles of TAVR valve design, modelling, and testing. *Expert Rev Med Devices.* 2018;15(11):771–791. <https://doi.org/10.1080/17434440.2018.1536427>.
5. Mack M.J., Leon M.B., Thourani V.H., Makkar R., Kodali S.K., Russo M. et al. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Balloon-Expandable Valve in Low-Risk Patients. *N Engl J Med.* 2019;380(18):1695–1705. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1814052>.
6. Gandhi S., Schwalm J.D., Velianou J.L., Natarajan M.K., Farkouh M.E. Comparison of Dual-antiplatelet Therapy to Mono-antiplatelet Therapy After Transcatheter Aortic Valve Implantation: Systematic Review and Meta-analysis. *Can J Cardiol.* 2015;31(6):775–784. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2015.01.014>.
7. Waldschmidt L., Drolz A., Heimburg P., Goßling A., Ludwig S., Voigtländer L. et al. Heyde syndrome: prevalence and outcomes in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Clin Res Cardiol.* 2021;110(12):1939–1946. <https://doi.org/10.1007/s00392-021-01905-z>.
8. Godino C., Lauretta L., Pavon A.G., Mangieri A., Viani G., Chieffo A. et al. Heyde's syndrome incidence and outcome in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(6):687–689. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.10.041>.
9. Caspar T., Jesel L., Desprez D., Grunebaum L., Samet H., Trinh A. et al. Effects of transcatheter aortic valve implantation on aortic valve disease-related hemostatic disorders involving von Willebrand factor. *Can J Cardiol.* 2015;31(6):738–743. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2015.01.012>.
10. Alshuwaykh O., Krier M.J. A Case of Heyde Syndrome with Resolution of Gastrointestinal Bleeding Two Weeks After Aortic Valve Replacement. *Am J Case Rep.* 2018;19:924–926. <https://doi.org/10.12659/AJCR.911298>.
11. Spangenberg T., Budde U., Schewel D., Frerker C., Thielsen T., Kuck K.H., Schäfer U. Treatment of acquired von Willebrand syndrome in aortic stenosis with transcatheter aortic valve replacement. *JACC Cardiovasc Interv.* 2015;8(5):692–700. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2015.02.008>.
12. Sharma R., Gorbien M.J. Angiodysplasia and lower gastrointestinal tract bleeding in elderly patients. *Arch Intern Med.* 1995;155(8):807–812. <https://doi.org/10.1001/archinte.1995.00430080037005>.
13. Suh W.M., Witzke C.F., Palacios I.F. Suicide left ventricle following transcatheter aortic valve implantation. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2010;76(4):616–620. <https://doi.org/10.1002/ccd.22609>.
14. Nuis R.J., Rodés-Cabau J., Sinning J.M., van Garsse L., Kefer J., Bosmans J. et al. Blood transfusion and the risk of acute kidney injury after transcatheter aortic valve implantation. *Circ Cardiovasc Interv.* 2012;5(5):680–688. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.112.971291>.
15. Tchetché D., Van der Boon R.M., Dumonteil N., Chieffo A., Van Mieghem N.M., Farah B. et al. Adverse impact of bleeding and transfusion on the outcome post-transcatheter aortic valve implantation: insights from the Pooled-Rotterdam-Milano-Toulouse In Collaboration Plus (PRAGMATIC Plus) initiative. *Am Heart J.* 2012;164(3):402–409. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2012.07.003>.
16. Zimarino M., Barbanti M., Dangas G.D., Testa L., Capodanno D., Stefanini G.G. et al. Early Adverse Impact of Transfusion After Transcatheter Aortic Valve Replacement: A Propensity-Matched Comparison From the TRITAVI Registry. *Circ Cardiovasc Interv.* 2020;13(12):e009026. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.120.009026>.
17. Buchanan G.L., Chieffo A., Montorfano M., Maisano F., Latib A., Godino C. et al. The role of sex on VARC outcomes following transcatheter aortic valve implantation with both Edwards SAPIEN™ and Medtronic CoreValve ReValving System® devices: the Milan registry. *EuroIntervention.* 2011;7(5):556–563. <https://doi.org/10.4244/EIJV7I5A91>.
18. Eltchaninoff H., Prat A., Gilard M., Leguerrier A., Blanchard D., Fournial G. et al. Transcatheter aortic valve implantation: early results of the FRANCE (FRench Aortic National CoreValve and Edwards) registry. *Eur Heart J.* 2011;32(2):191–197. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq261>.

19. Nuis R.J., Piazza N., Van Mieghem N.M., Otten A.M., Tzikas A., Schultz C.J. et al. In-hospital complications after transcatheter aortic valve implantation revisited according to the Valve Academic Research Consortium definitions. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2011;78(3):457–467. <https://doi.org/10.1002/ccd.23018>.
20. Konigstein M., Ben-Assa E., Banai S., Shacham Y., Ziv-Baran T., Abramowitz Y. et al. Periprocedural bleeding, acute kidney injury, and long-term mortality after transcatheter aortic valve implantation. *Can J Cardiol.* 2015;31(1):56–62. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2014.11.006>.
21. Honda Y., Yamawaki M., Araki M., Tada N., Naganuma T., Yamanaka F. et al. Impact of HAS-BLED score to predict trans femoral transcatheter aortic valve replacement outcomes. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2018;92(7):1387–1396. <https://doi.org/10.1002/ccd.27596>.
22. Moretti C., D'Amico M., D'Ascenzo F., Colaci C., Salizzoni S., Tamburino C. et al. Impact on prognosis of periprocedural bleeding after TAVI: mid-term follow-up of a multicenter prospective study. *J Interv Cardiol.* 2014;27(3):293–299. <https://doi.org/10.1111/joic.12115>.
23. Khan H., Gilani A., Qayum I., Khattak T., Haq F., Zahid Anwar M. et al. An Analysis of the Predictors of Major Bleeding After Transcatheter Aortic Valve Transplantation Using the National Inpatient Sample (2015–2018). *Cureus.* 2021;13(6):e16022. <https://doi.org/10.7759/cureus.16022>.
24. Albabtain M.A., Arafat A.A., Alonazi Z., Aluhaydan H., Alkharji M., Alsaleh R. et al. Risk of Bleeding after Transcatheter Aortic Valve Replacement: impact of Preoperative Antithrombotic Regimens. *Braz J Cardiovasc Surg.* 2022;37(6):836–842. <https://doi.org/10.21470/1678-9741-2020-0538>.
25. Zahid S., Khan M.Z., Bapaye J., Altamimi T.S., Elkhapery A., Thakkar S. et al. Outcomes, Trends, and Predictors of Gastrointestinal Bleeding in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Implantation (from the National Inpatient Sample). *Am J Cardiol.* 2022;170:83–90. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2022.01.022>.
26. Kochman J., Rymuza B., Huczek Z., Kołowski Ł., Ścisto P., Wilimski R. et al. Incidence, Predictors and Impact of Severe Periprocedural Bleeding According to VARC-2 Criteria on 1-Year Clinical Outcomes in Patients After Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Int Heart J.* 2016;57(1):35–40. <https://doi.org/10.1536/ihj.15-195>.
27. Ullery B.W., Jin R., Kirker E.B., Hayes G., Siwek L., Brevig J. et al. Trends in vascular complications and associated treatment strategies following transfemoral transcatheter aortic valve replacement. *J Vasc Surg.* 2020;72(4):1313–1324.e5. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2020.01.050>.
28. Wang J., Yu W., Jin Q., Li Y., Liu N., Hou X., Yu Y. Risk Factors for Post-TAVI Bleeding According to the VARC-2 Bleeding Definition and Effect of the Bleeding on Short-Term Mortality: A Meta-analysis. *Can J Cardiol.* 2017;33(4):525–534. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2016.12.001>.
29. Миронова А.И., Кропачева Е.С., Комлев А.Е., Имаев Т.Э., Панченко Е.П. Предикторы развития геморрагических осложнений в период госпитализации у больных с фибрилляцией предсердий, подвергнутых транскатетерной имплантации аортального клапана. *Кардиологический вестник.* 2022;17(2):65–72. <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20221702165>.
Mironova A.I., Kropacheva E.S., Komlev A.E., Imaev T.E., Panchenko E.P. Predictors of in-hospital hemorrhagic complications in patients with atrial fibrillation undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Russian Cardiology Bulletin.* 2022;17(2):65–72. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20221702165>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – А.А. Нурхаметова, А.Е. Комлев
 Концепция и дизайн исследования – Ф.Т. Агеев, Т.Э. Имаев, Р.С. Акчурин
 Написание текста – А.А. Нурхаметова, А.Е. Комлев
 Сбор и обработка материала – А.А. Нурхаметова, С.К. Курбанов
 Обзор литературы – А.А. Нурхаметова, П.М. Лепилин, А.С. Колегаев
 Перевод на английский язык – П.М. Лепилин, С.К. Курбанов
 Анализ материала – П.М. Лепилин, А.С. Колегаев
 Статистическая обработка – С.К. Курбанов
 Редактирование – А.Е. Комлев, Ф.Т. Агеев, Т.Э. Имаев
 Утверждение окончательного варианта статьи – Р.С. Акчурин

Contribution of authors:

Concept of the article – Alina A. Nurkhametova, Alexey E. Komlev
 Study concept and design – Faily T. Ageev, Timur E. Imaev, Renat S. Akchurin
 Text development – Alina A. Nurkhametova, Alexey E. Komlev

Collection and processing of material – Alina A. Nurkhametova, Said K. Kurbanov
Literature review – Alina A. Nurkhametova, Petr M. Lepilin, Alexander S. Kolegaev
Translation into English – Petr M. Lepilin, Said K. Kurbanov
Material analysis – Petr M. Lepilin, Alexander S. Kolegaev
Statistical processing – Said K. Kurbanov
Editing – Alexey E. Komlev, Fail T. Ageev, Timur E. Imaev
Approval of the final version of the article – Renat S. Akchurin

Информация об авторах:

Нурхаметова Алина Азатовна, врач-кардиолог отдела сердечно-сосудистой хирургии, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова; 121552, Россия, Москва, ул. Академика Чазова, д. 15а; <https://orcid.org/0000-0003-2839-442X>; alin4ikmd@mail.ru

Имаев Тимур Эмвярович, д.м.н., врач – сердечно-сосудистый хирург, главный научный сотрудник отдела сердечно-сосудистой хирургии, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова; 121552, Россия, Москва, ул. Академика Чазова, д. 15а; <https://orcid.org/0000-0002-5736-5698>; imaev.timur@mail.ru

Комлев Алексей Евгеньевич, врач-кардиолог отдела сердечно-сосудистой хирургии, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова; 121552, Россия, Москва, ул. Академика Чазова, д. 15а; <https://orcid.org/0000-0001-6908-7472>; pentatonika@bk.ru

Курбанов Саид Курбанович, младший научный сотрудник отдела сердечно-сосудистой хирургии, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова; 121552, Россия, Москва, ул. Академика Чазова, д. 15а; <https://orcid.org/0000-0001-7767-1965>; kurbanov_said_93@mail.ru

Агеев Фаиль Таипович, д.м.н., профессор, руководитель отдела амбулаторных лечебно-диагностических технологий Научно-исследовательского института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова; 121552, Россия, Москва, ул. Академика Чазова, д. 15а; <https://orcid.org/0000-0003-4369-1393>; ftageev@gmail.com

Лепилин Петр Михайлович, к.м.н., врач – сердечно-сосудистый хирург, старший научный сотрудник отдела сердечно-сосудистой хирургии, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова; 121552, Россия, Москва, ул. Академика Чазова, д. 15а; <https://orcid.org/0000-0003-2979-2542>; lepilinp@gmail.com

Коллегаев Александр Сергеевич, к.м.н., врач – сердечно-сосудистый хирург, научный сотрудник отдела сердечно-сосудистой хирургии, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова; 121552, Россия, Москва, ул. Академика Чазова, д. 15а; <https://orcid.org/0000-0002-5054-1310>; kolegaev-as@yandex.ru

Акчурин Ренат Сулейманович, академик РАН, д.м.н., профессор, руководитель отдела сердечно-сосудистой хирургии, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова; 121552, Россия, Москва, ул. Академика Чазова, д. 15а; <https://orcid.org/0000-0002-2105-8258>; rsakchurin@list.ru

Information about the authors:

Alina A. Nurkhametova, Cardiologist of the Department of Cardiovascular Surgery, National Medical Research Center of Cardiology named after the Academician E.I. Chazov; 15a, Academician Chazov St., Moscow, 121552, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2839-442X>; alin4ikmd@mail.ru

Timur E. Imaev, Dr. Sci. (Med.), Cardiovascular Surgeon, Chief Researcher of the Department of Cardiovascular Surgery, National Medical Research Center of Cardiology named after the Academician E.I. Chazov; 15a, Academician Chazov St., Moscow, 121552, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5736-5698>; imaev.timur@mail.ru

Alexey E. Komlev, Cardiologist of the Department of Cardiovascular Surgery, National Medical Research Center of Cardiology named after the Academician E.I. Chazov; 15a, Academician Chazov St., Moscow, 121552, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6908-7472>; pentatonika@bk.ru

Said K. Kurbanov, Junior Researcher, Department of Cardiovascular Surgery, National Medical Research Center of Cardiology named after the Academician E.I. Chazov; 15a, Academician Chazov St., Moscow, 121552, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7767-1695>; kurbanov_said_93@mail.ru

Fail T. Ageev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Outpatient Diagnostic and Treatment Technologies, Research Institute of Clinical Cardiology named after Academician A.L. Myasnikov, National Medical Research Center of Cardiology named after the Academician E.I. Chazov; 15a, Academician Chazov St., Moscow, 121552, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4369-1393>; ftageev@gmail.com

Petr M. Lepilin, Cand. Sci. (Med.), Cardiovascular Surgeon, Senior Researcher of the Department of Cardiovascular Surgery, National Medical Research Center of Cardiology named after the Academician E.I. Chazov; 15a, Academician Chazov St., Moscow, 121552, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2979-2542>; lepilinp@gmail.com

Alexander S. Kolegaev, Cand. Sci. (Med.), Cardiovascular Surgeon, Researcher at the Department of Cardiovascular Surgery, National Medical Research Center of Cardiology named after the Academician E.I. Chazov; 15a, Academician Chazov St., Moscow, 121552, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5054-1310>; kolegaev-as@yandex.ru

Renat S. Akchurin, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Cardiovascular Surgery, National Medical Research Center of Cardiology named after the Academician E.I. Chazov; 15a, Academician Chazov St., Moscow, 121552, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2105-8258>; rsakchurin@list.ru

<https://doi.org/10.21518/at2023-006>



Клинический случай / Clinical case

Выбор тактики хирургического лечения аневризмы брюшного отдела аорты у октогерианцев

В.С. Аракелян, <https://orcid.org/0000-0002-0284-6793>, valeryarakelyan@hotmail.com

Н.А. Черных[✉], <https://orcid.org/0000-0001-7277-2729>, nachernykh@bakulev.ru

В.Г. Папаташвили, <https://orcid.org/0000-0001-9987-5410>, vpapit@gmail.com

Р.Г. Букацелло, <https://orcid.org/0000-0002-9751-4993>, bukatsello@gmail.com

Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева; 121552, Россия, Москва, Рублевское шоссе, д. 135

Резюме

В настоящее время лечение аневризм брюшного отдела аорты не вызывает особых сложностей, в распоряжении современной сердечно-сосудистой хирургии есть возможность использования как открытой, так и закрытой (EVAR) методики реконструкции. При этом остается актуальным вопрос персонализированного выбора наиболее оптимального вида оперативного вмешательства для каждого пациента. В ряде случаев одним из важных факторов, оказывающих влияние на выбор метода хирургии, выступает возраст пациента и его сопутствующие заболевания. Аневризма брюшного отдела аорты является возрастным заболеванием с высоким риском летального исхода. В нашей практике мы столкнулись с редким случаем аневризмы брюшного отдела аорты у женщины-октогерианца, имеющей тяжелый соматический статус, медикаментозно трудно контролируемую артериальную гипертензию и сложную анатомию аневризматического расширения. Перед нами встал вопрос о выборе оптимальной тактики и метода хирургического лечения. По данным МСКТ диаметр расширения составил 67 мм, риск разрыва в таком случае составляет 20% в первый год. В данном клиническом случае методика EVAR была неприменима из-за анатомических особенностей аневризмы: в инфраренальном отделе аорты длина шейки составляла 2,5–3 см, а угол наклона вправо превышал 85°. Также учитывая женский пол пациента, необходимо тщательно определять показания для EVAR, так как женщины согласно ряду исследований имеют большую вероятность возникновения осложнений после операции. После детального анализа результатов дообследования и оценки хирургических факторов риска мы определили индивидуальную тактику и стратегию хирургического лечения, минимизировали риски и достигли хорошего результата.

Ключевые слова: аневризмы брюшной аорты, октогерианцы, МСКТ брюшной аорты, анатомические особенности аневризм, диагностика аневризм брюшной аорты

Для цитирования: Аракелян В.С., Черных Н.А., Папаташвили В.Г., Букацелло Р.Г. Выбор тактики хирургического лечения аневризмы брюшного отдела аорты у октогерианцев. *Атеротромбоз*. 2023;13(1):85–92. <https://doi.org/10.21518/at2023-006>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The choice of tactics for surgical treatment of abdominal aortic aneurysm in octogenarians

Valery S. Arakelyan, <https://orcid.org/0000-0002-0284-6793>, valeryarakelyan@hotmail.com

Nikolay A. Chernykh[✉], <https://orcid.org/0000-0001-7277-2729>, nachernykh@bakulev.ru

Vasily G. Papitashvili, <https://orcid.org/0000-0001-9987-5410>, vpapit@gmail.com

Roman G. Bukatsello, <https://orcid.org/0000-0002-9751-4993>, bukatsello@gmail.com

Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery; 135, Rublevskoe Shosse, Moscow, 121552, Russia

Abstract

Currently, the treatment of abdominal aortic aneurysm does not pose significant difficulties, with modern cardiovascular surgery offering the possibility of both open and endovascular repair (EVAR) techniques. However, the personalized selection of the most optimal surgical intervention for each patient remains a relevant question. In some cases, one of the important factors influencing the choice of surgical method is the patient's age and accompanying diseases. Abdominal aortic aneurysm is an age-related condition with a high risk of fatal outcomes. In our practice, we encountered a rare case of abdominal aortic aneurysm in an octogenarian woman with severe somatic status, poorly controlled arterial hypertension, and complex anatomical enlargement of the aneurysm. The question arose regarding the choice of optimal tactics and surgical treatment method. According to the MSCT, the diameter of the expansion was 67 mm, posing a 20% risk of rupture in the first year. In this clinical case, EVAR technique was unsuitable due to the anatomical features of the aneurysm, as the length of the neck in the infrarenal segment of the aorta was 2.5–3 cm, and the angle of inclination to the right exceeded 85°. Additionally,

considering gender-specific factors, particularly female gender, indications for EVAR need to be carefully determined, as women have a higher likelihood of complications following the operation, as shown in several studies. After a detailed analysis of the re-evaluation results and assessment of surgical risk factors, we determined an individual surgical strategy and minimized risks, ultimately achieving a good outcome.

Keywords: abdominal aortic aneurysms, Octoherians, MSCT of the abdominal aorta, anatomical features of aneurysms, diagnosis of abdominal aortic aneurysms

For citation: Arakelyan V.S., Chernykh N.A., Papitashvili V.G., Bukatsello R.G. The choice of tactics for surgical treatment of abdominal aortic aneurysm in octogenarians. *Atherothrombosis*. 2023;13(1):85–92. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/at2023-006>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Аневризма брюшной аорты (АБА) является возрастным заболеванием, на долю которого приходится от 1 до 2% всех смертей [1]. За последнее время отмечается увеличение количества долгожителей, и возраст 80 лет уже не кажется необычным явлением в развитых странах [2]. Поскольку большая часть населения живет дольше, вполне реально ожидать, что больше пожилых людей будут рассматриваться как кандидаты для лечения АБА. Хотя за последние десятилетия отмечается тенденция к снижению заболеваемости и смертности после хирургического лечения АБА [3], все же к октогерианцам обычно подход очень осторожный, так как изначально тяжелые сопутствующие заболевания и тяжелый соматический статус, которые часто сопровождают данную возрастную категорию, а не возраст сам по себе, повышают хирургические риски для серьезной реконструктивной операции [4]. Сама же распространенность представленного заболевания среди мужчин в 4–5 раз выше, чем у женщин в возрасте старше 50 лет [5, 6], и, напротив, в возрасте 90 лет распространенность увеличивается на 4,5% среди женщин [7, 8].

При естественном течении заболевания риск летального исхода у пациентов без проведения лечения возрастает экспоненциально увеличению размера аневризмы: риск разрыва в течение первого года составляет 3–15% для АБА 5–6 см, 10–20% – при 6–7 см, 20–40% – при 7–8 см и 30–50% – при

АБА более 8,0 см [9]. Исходя из представленных данных и под руководством клинических рекомендаций Общества сосудистых хирургов (Society for Vascular Surgery – SVS) рекомендовано оперативное вмешательство при диаметре аневризмы 5,5 см [9]. Однако данное значение является усредненным, и пациенты из группы высокого риска должны рассматриваться в частном порядке. Остается открытым вопрос о возможности применения данного принципа к октогерианцам, так как возраст является хорошо известным фактором риска летального исхода после реконструктивных вмешательств на АБА [10, 11]. В настоящее время имеются наработанные данные о том, что пожилые люди после плановых операций имеют высокие риски осложнений как в интраоперационном, так и в послеоперационном периоде [12]. Также SVS рекомендуют размер диаметра АБА в 5,0 см для оперативного вмешательства у женщин, так как исследования показали, что результаты лечения АБА у женщин хуже и риски разрывов аневризм выше при меньшем, чем у мужчин, диаметре [13].

На данный момент, во время прогрессивного развития малоинвазивной хирургии, все чаще используется методика эндоваскулярного хирургического лечения АБА (EVAR). Также поднимается вопрос о возможности выполнения данного метода лечения пациентам с высокими хирургическими рисками и пожилого возраста,

хотя обычно предполагается, что менее инвазивный характер EVAR делает его особенно подходящим для данных пациентов [14]. Однако EVAR имеет ряд ограничений и не может быть применим ко всем пациентам без исключения. Основным ограничением являются анатомические особенности: неподходящий размер шейки АБА (отсутствует, слишком короткая, слишком большая или расширенная), чрезмерный угол наклона шейки АБА (препятствующий удовлетворительной проксимальной фиксации), наличие аневризмы подвздошной артерии (невозможность дистальной фиксации и риск ишемии таза) или окклюзия подвздошных артерий (трудный сосудистый доступ) или того и другого [15, 16]. Эти ограничения могут означать, что многие пациенты не могут быть рассмотрены для EVAR и должны быть рекомендованы для открытых реконструкций. Таким образом, при более анатомически благоприятной АБА возможно хирургическое лечение с помощью EVAR, и при более сложной АБА рекомендована открытая реконструкция.

Одним из ограничений может послужить пол пациента. В ряде исследований были приведены статистические данные, которые ограничивают в использовании у женщин методики EVAR при лечении АБА. Так, например, в исследовании Characterization of Human Aortic Anatomy Project (CHAP), которое было выполнено в Dartmouth-Hitchcock Medical Center (DHMC), были изучены компьютерно-томографические исследования АБА с 3D-реконструкциями за период с 1997 по 2009 г. у 2566 пациентов. По итогам этого исследования было выявлено следующее: длина шейки АБА менее 15 мм была обнаружена у 47% мужчин и 63% женщин; угол наклона более 60° – у 12% мужчин и у 26% женщин; диаметр общей подвздошной артерии (ОПА) составил менее 6 мм

у 35% мужчин и 55% женщин [17]. Таким образом, анатомические особенности АБА у женщин ограничивают использование EVAR, при этом возрастает сложность выполнения открытых хирургических реконструкций. В American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program (ACS NSQIP) была выполнена оценка взаимосвязи между полом и 30-дневными результатами после EVAR при АБА. Из 3662 пациентов, 647 (17,7%) из которых составили женщины и 3015 (82,3%) – мужчины, возраст которых был $75,1 \pm 9,0$ и $73,7 \pm 8,5$ года ($p < 0,001$), общая заболеваемость и смертность составили 11,9 и 2,1% соответственно, также смертность среди женщин была выше (3,4 против 2,1%, $p < 0,014$) [18]. Было отмечено, что большинство женщин поступали экстренно, имели преимущественно более тяжелое соматическое состояние (дефицит массы тела, ожирение, хроническая обструктивная болезнь легких в анамнезе). Высокий риск развития послеоперационных осложнений и увеличение продолжительности пребывания в стационаре также наблюдались в группе женщин [18].

Далее приводим описание редкого случая аневризмы брюшного отдела аорты у женщины-октогерианца, имеющей тяжелый соматический статус, медикаментозно трудно контролируемую артериальную гипертензию и сложную анатомию аневризматического расширения.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка, 82 года, поступила с жалобами на наличие пульсирующего образования в области живота и повышение артериального давления до 190/100 мм рт. ст., медикаментозно таблетированными препаратами адаптирована до 110/70 мм рт. ст.

Из анамнеза известно, что в 2016 г. была выявлена аневризма брюшного отдела аорты

при прохождении диспансеризации. Далее за медицинской помощью не обращалась, пока не стала отмечать ухудшение состояния с февраля 2021 г.: стойкое повышение артериального давления до 180/100 мм рт. ст., появились жалобы на тошноту, периодические боли в правой половине живота. Была госпитализирована в областную клиническую больницу по месту жительства, где была вновь подтверждена АБА с увеличением диаметра. После стабилизации состояния и прохождения реабилитации направлена в Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева.

При объективном обследовании по данным эхокардиографии диагностировано уплотнение стенок восходящей аорты и створок аортального клапана, недостаточность аортального клапана 1-й степени, недостаточность трехстворчатого клапана 1,5–2-й степени, отмечены признаки начальной легочной гипертензии. Сократительная способность миокарда левого желудочка удовлетворительная. По данным ультразвукового исследования (УЗИ) брюшного отдела аорты и артерий подвздошно-бедренного сегмента была подтверждена аневризма брюшного отдела аорты размером 6 см с распространением на подвздошные артерии с обеих сторон.

В предоперационном планировании был выполнен ряд инструментальных и лабораторных исследований для определения тактики и метода хирургического лечения. По данным УЗИ органов брюшной полости выявлены признаки деформации и конкрементов желчного пузыря, диффузные изменения печени, поджелудочной железы, селезенки, паренхимы почек, множественные кисты синуса левой почки. Выполнено УЗИ матки и придатков трансвагинально, подтверждены эхографические признаки

диффузных изменений миометрия и эндометрия, выявлены кистозные образования левого яичника малых размеров. По данным фиброгастродуоденоскопии отмечается недостаточность кардии, дуоденогастральный рефлюкс, поверхностный рефлюкс-гастрит в стадии ремиссии. Из результатов коронарографии в русле бассейна коронарных артерий значимых атеросклеротических поражений выявлено не было.

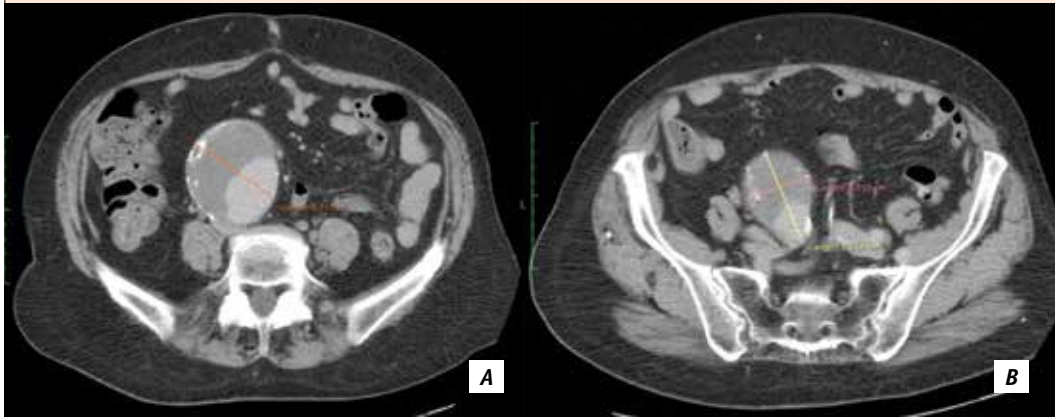
Для уточнения анатомии АБА была выполнена мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) с контрастированием брюшного отдела аорты и артерий нижних конечностей. В инфраренальном отделе аорты с длиной шейки 2,5–3 см и углом наклона вправо более 85° отмечается аневризматическое расширение брюшной аорты до 67 мм в диаметре (рис. 1А) с пристеночным тромбозом. Расширение распространяется на бифуркацию и преимущественно правую общую подвздошную артерию с максимальным диаметром 43 × 63 мм (рис. 1В).

Выполнена 3D-реконструкция по данным МСКТ для улучшения визуализации АБА (рис. 2).

Анатомические особенности АБА полностью исключили возможность выполнения закрытого хирургического вмешательства в объеме эндопротезирования брюшного отдела аорты и подвздошных артерий, несмотря на то что в настоящее время все чаще предпочтение отдается методике EVAR и широко пропагандируется среди возрастных пациентов. Пациентке выполнена резекция аневризмы инфраренального отдела брюшной аорты и правой ОПА с аорто-подвздошно-бедренным бифуркационным протезированием (АПББП) 22-11-11 мм дакроновым эксплантатом. В техническом плане операция выполнена по стандартной методике, из особенностей: обеспечен дополнительный

РИСУНОК 1. Мультиспиральная компьютерная томография с контрастированием брюшного отдела аорты

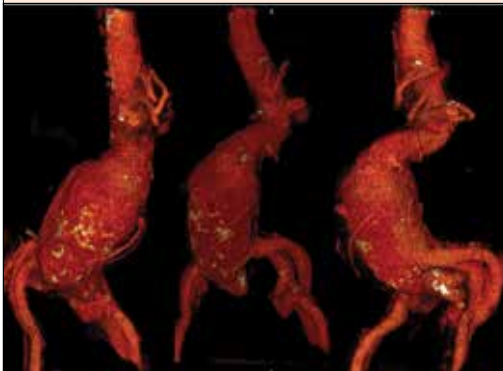
FIGURE 1. Contrast-enhanced abdominal aortic computed tomography



А – визуализация АБА на сагиттальном срезе, максимальный диаметр аневризмы в брюшном отделе аорты – 67 мм;
В – максимальный диаметр аневризмы правой общей подвздошной артерии 43 × 63 мм.

РИСУНОК 2. 3D-реконструкция по данным мультиспиральной компьютерной томографии с контрастированием: инфраренальная аневризма брюшного отдела аорты с распространением на подвздошные артерии

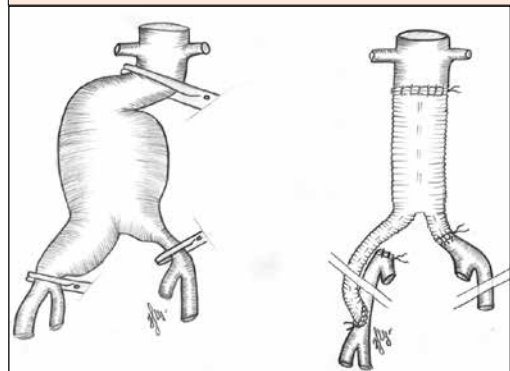
FIGURE 2. 3D reconstruction based on contrast-enhanced abdominal aortic computed tomography: infrarenal abdominal aortic aneurysm with extension into the iliac arteries



доступ к правой общей бедренной артерии, к которой в дальнейшем был наложен дистальный анастомоз конец в бок правой бранши протеза, правая ОПА у устья была прошита (рис. 3).

РИСУНОК 3. Схема операции: резекция аневризмы инфраренального отдела брюшной аорты и правой общей подвздошной артерии с аорто-подвздошно-бедренным бифуркационным протезированием 22-11-11 мм дакроновым эксплантатом

FIGURE 3. Surgical procedure: resection of infrarenal abdominal aortic aneurysm and right common iliac artery with aorto-iliac bifurcation prosthetic graft using a 22-11-11 mm dacron graft



Ранний послеоперационный период проходил без осложнений, проводилась медикаментозная терапия гиповолемии, продолжена консервативная терапия артериальной гипертензии. Выполнен

послеоперационный УЗИ-контроль зоны реконструкции, по результатам которого эксплантат АПББП проходим, картируется полностью. На обеих общих бедренных артериях регистрируется доплерограмма кровотока магистрального типа.

ОБСУЖДЕНИЕ

Исходя из вышесказанного, аневризма брюшного отдела аорты преимущественно является возрастным заболеванием, которое в 1–2% случаев приводит к летальному исходу [1]. С диаметром более 6 см риск разрывов составляет 20% в течение первого года [9]. Без хирургического вмешательства оставлять данную категорию пациентов считается невозможным. Остается открытым вопрос применения закрытых методик хирургических реконструкций. В представленном клиническом случае было невозможно применение методики EVAR в связи с анатомическими особенностями аневризматического расширения брюшного отдела аорты. Но в группе октогерианцев с тяжелым соматическим статусом необходимо очень осторожно подходить к открытым методам реконструкции, также не стоит оставлять без внимания пол пациентов, который, в свою очередь, несет особенности аневризм брюшного отдела аорты.

Под руководством SVS было проведено исследование за период 2015–2019 гг., проанализированы EVAR брюшного отдела аорты. В исследовании участвовали 9675 пациентов. Хотя в 90% случаев данной процедуре подвергались мужчины, 30-дневная смертность среди женщин отмечалась выше (1,8% относительно мужчин 0,3% ($p = 0,0003$)) [19]. Также у женщин встречалась большая вероятность возникновения осложнений: послеоперационный инфаркт миокарда (1% против 0,3%; $P = 0,006$), дыхательная недостаточность (1,4% против 0,6%;

$P = 0,01$), ишемия кишечника (0,7% против 0,2%; $P = 0,003$) [19].

В своей практической работе мы столкнулись со сложным и редким клиническим случаем, перед нами возник вопрос приоритетности выбора метода лечения. Детальный анализ клинико-инструментального обследования и всех возможных факторов хирургического риска, тщательная предоперационная подготовка пациента – все это открыло перед нами возможность определения оптимальной тактики и стратегии хирургического лечения. Также, опираясь на опыт коллег и собственный наработанный опыт центра, мы смогли минимизировать хирургические риски и получить хороший результат хирургического лечения аневризмы брюшного отдела аорты у октогерианца женского пола.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

За последние несколько лет в развитых странах отмечается рост количества октогерианцев, средний возраст населения ежегодно растет. Технологический прогресс в медицине способствует этой положительной динамике. Все большее предпочтение отдается внутрисосудистым операциям, данная техника хирургического вмешательства показывает отличные непосредственные результаты и выступает как альтернатива открытым вмешательствам в целях минимизации хирургического травматизма. Однако данная методика имеет ряд ограничений, которые необходимо учитывать при определении тактики лечения пациентов с АБА. В связи с этим для получения хороших результатов хирургического лечения необходимо индивидуально подходить к каждому клиническому случаю и оценивать все возможные факторы риска.

Поступила / Received 27.05.2023

Поступила после рецензирования / Revised 14.06.2023

Принята в печать / Accepted 15.06.2023

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Brown P.M., Pattenden R., Vernooy C., Zelt D.T., Gutelius J.R. Selective management of abdominal aortic aneurysms in a prospective measurement program. *J Vasc Surg.* 1996;23(2):213–222. [https://doi.org/10.1016/s0741-5214\(96\)70265-3](https://doi.org/10.1016/s0741-5214(96)70265-3).
2. Schneider E.L. Aging in the third millennium. *Science.* 1999;283(5403):796–797. <https://doi.org/10.1126/science.283.5403.796>.
3. Hertzner N.R., Mascha E.J. A personal experience with factors influencing survival after elective open repair of infrarenal aortic aneurysms. *J Vasc Surg.* 2005;42(5):898–905. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2005.08.003>.
4. Berry A.J., Smith R.B. 3rd, Weintraub W.S., Chaikof E.L., Dodson T.F., Lumsden A.B. et al. Age versus comorbidities as risk factors for complications after elective abdominal aortic reconstructive surgery. *J Vasc Surg.* 2001;33(2):345–352. <https://doi.org/10.1067/mva.2001.111737>.
5. Katz D.J., Stanley J.C., Zelenock G.B. Gender differences in abdominal aortic aneurysm prevalence, treatment, and outcome. *J Vasc Surg.* 1997;25(3):561–568. [https://doi.org/10.1016/s0741-5214\(97\)70268-4](https://doi.org/10.1016/s0741-5214(97)70268-4).
6. Lederle F.A., Johnson G.R., Wilson S.E. Abdominal aortic aneurysm in women. *J Vasc Surg.* 2001;34(1):122–126. <https://doi.org/10.1067/mva.2001.115275>.
7. Kent K.C., Zwolak R.M., Jaff M.R., Hollenbeck S.T., Thompson R.W., Schermerhorn M.L. et al. Screening for abdominal aortic aneurysm: a consensus statement. *J Vasc Surg.* 2004;39(1):267–269. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2003.08.019>.
8. Bengtsson H., Sonesson B., Bergqvist D. Incidence and prevalence of abdominal aortic aneurysms, estimated by necropsy studies and population screening by ultrasound. *Ann N Y Acad Sci.* 1996;800:1–24. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1996.tb33294.x>.
9. 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 aneurysms. 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>.
10. Tang T., Walsh S.R., Prytherch D.R., Lees T., Varty K., Boyle J.R. VBHOM, a data economic model for predicting the outcome after open abdominal aortic aneurysm surgery. *Br J Surg.* 2007;94(6):717–721. <https://doi.org/10.1002/bjs.5808>.
11. Ambler G.K., Gohel M.S., Mitchell D.C., Loftus I.M., Boyle J.R. The Abdominal Aortic Aneurysm Statistically Corrected Operative Risk Evaluation (AAA SCORE) for predicting mortality after open and endovascular interventions. *J Vasc Surg.* 2015;61(1):35–43. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2014.06.002>.
12. Henebiens M., Vahl A., Koelemay M.J. Elective surgery of abdominal aortic aneurysms in octogenarians: a systematic review. *J Vasc Surg.* 2008;47(3):676–681. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2007.09.004>.
13. Chaikof E.L., Dalman R.L., Eskandari M.K., Jackson B.M., Lee W.A., Mansour M.A. et al. The Society for Vascular Surgery practice guidelines on the care of patients with an abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg.* 2018;67(1):2–77.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2017.10.044>.
14. Sicard G.A., Rubin B.G., Sanchez L.A., Keller C.A., Flye M.W., Picus D. et al. Endoluminal graft repair for abdominal aortic aneurysms in high-risk patients and octogenarians: is it better than open repair? *Ann Surg.* 2001;234(4):427–437. <https://doi.org/10.1097/00000658-200110000-00002>.
15. Wolf Y.G., Fogarty T.J., Olcott C. IV, Hill B.B., Harris E.J., Mitchell R.S. et al. Endovascular repair of abdominal aortic aneurysms: eligibility rate and impact on the rate of open repair. *J Vasc Surg.* 2000;32(3):519–523. <https://doi.org/10.1067/mva.2000.107995>.
16. Carpenter J.P., Baum R.A., Barker C.F., Golden M.A., Mitchell M.E., Velazquez O.C., Fairman R.M. Impact of exclusion criteria on patient selection for endovascular abdominal aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg.* 2001;34(6):1050–1054. <https://doi.org/10.1067/mva.2001.120037>.
17. Sweet M.P., Fillinger M.F., Morrison T.M., Abel D. The influence of gender and aortic aneurysm size on eligibility for endovascular abdominal aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg.* 2011;54(4):931–937. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2011.02.054>.
18. Abedi N.N., Davenport D.L., Xenos E., Sorial E., Minion D.J., Endean E.D. Gender and 30-day outcome in patients undergoing endovascular aneurysm repair (EVAR): an analysis using the ACS NSQIP dataset. *J Vasc Surg.* 2009;50(3):486–491.E4. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2009.04.047>.
19. Ilyas S., Stone D.H., Kang J., Cooper M.A., Columbo J.A., Huber T.S. et al. Non-guideline-compliant endovascular abdominal aortic aneurysm repair in women is associated with increased mortality and reintervention compared with men. *J Vasc Surg.* 2022;75(1):118–125.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2021.07.109>.

Вклад авторов:

Написание текста – Н.А. Черных

Сбор и обработка материала – Н.А. Черных

Редактирование – Н.А. Черных, В.С. Аракелян, Р.Г. Букацелло, В.Г. Папиташвили

Утверждение окончательного варианта статьи – Н.А. Черных, В.С. Аракелян, Р.Г. Букацелло, В.Г. Папиташвили

Contribution of authors:

Text development – Nikolay A. Chernykh

Collection and processing of material – Nikolay A. Chernykh

Editing – Nikolay A. Chernykh, Valery S. Arakelyan, Vasily G. Papitashvili, Roman G. Bukatsello

Approval of the final version of the article – Nikolay A. Chernykh, Valery S. Arakelyan, Vasily G. Papitashvili, Roman G. Bukatsello

Информация об авторах:

Аракелян Валерий Сергеевич, д.м.н., профессор, руководитель отделения хирургии артериальной патологии, Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева; 121552, Россия, Москва, Рублевское шоссе, д. 135; valeryarakelyan@hotmail.com

Черных Николай Александрович, аспирант отделения хирургии артериальной патологии, Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева; 121552, Россия, Москва, Рублевское шоссе, д. 135; nachernykh@bakulev.ru

Папиташвили Василий Георгиевич, к.м.н., ведущий научный сотрудник отделения хирургии артериальной патологии, Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева; 121552, Россия, Москва, Рублевское шоссе, д. 135; vpapit@gmail.com

Букацелло Роман Геннадьевич, к.м.н., старший научный сотрудник отделения хирургии артериальной патологии, Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева; 121552, Россия, Москва, Рублевское шоссе, д. 135; bukatsello@gmail.com

Information about the authors:

Valery S. Arakelyan, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Surgery of Arterial Pathology, Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery; 135, Rublevskoe Shosse, Moscow, 121552, Russia; valeryarakelyan@hotmail.com

Nikolay A. Chernykh, Postgraduate Student, Department of Surgery of Arterial Pathology, Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery; 135, Rublevskoe Shosse, Moscow, 121552, Russia; nachernykh@bakulev.ru

Vasily G. Papitashvili, Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher, Department of Surgery of Arterial Pathology, Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery; 135, Rublevskoe Shosse, Moscow, 121552, Russia; vpapit@gmail.com

Roman G. Bukatsello, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Surgery of Arterial Pathology, Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery; 135, Rublevskoe Shosse, Moscow, 121552, Russia; bukatsello@gmail.com

<https://doi.org/10.21518/at2023-004>

Оригинальная статья / Original article

Взаимосвязь структурных изменений миокарда левого предсердия и эффективности криоабляции при персистирующей фибрилляции предсердий

В.С. Кирилова[✉], <https://orcid.org/0000-0003-4307-7107>, kirilovavalentina08@gmail.comО.В. Стукалова, <https://orcid.org/0000-0001-8377-2388>, olgastukalova@mail.ruО.П. Апарина, <https://orcid.org/0000-0002-4414-698X>, olla_a@mail.ruЕ.Б. Майков, <https://orcid.org/0000-0003-2989-9366>, evmaykov@gmail.com

Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова; 121552, Россия, Москва, ул. Академика Чазова, д. 15а

Резюме

Введение. Магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца с отсроченным контрастированием высокого разрешения позволяет выявить фиброз левого предсердия, выраженность которого может быть связана с эффективностью катетерной абляции.

Цель. Изучить структурные изменения миокарда левого предсердия по данным МРТ с контрастированием у пациентов с персистирующей формой фибрилляции предсердий и сопоставить результаты с эффективностью баллонной криоабляции.

Материалы и методы. В исследование включены 73 пациента с персистирующей формой фибрилляции предсердий. Пациенты были разделены на две группы: в 1-й выполнялась криоабляция легочных вен ($n = 39$ (53,4%)); во 2-й – криоабляция легочных вен и задней стенки левого предсердия ($n = 34$ (46,6%)). Всем пациентам до криоабляции проводилась МРТ сердца с отсроченным контрастированием высокого разрешения. Клиническая эффективность вмешательства оценивалась через 12 мес. после криоабляции.

Результаты. Выраженность фиброза левого предсердия до вмешательства составляла 0,7% [0; 3,07]. Общая эффективность вмешательства составила 57,1%. Вмешательство было наиболее эффективным (59,5%) у пациентов с выраженностью фиброза до абляции менее 20% и наименее эффективным (50%) – при фиброзном поражении более 20%. Факторами риска рецидива фибрилляции предсердий после криоабляции явились: рецидив фибрилляции предсердий в первые 3 мес. после вмешательства, женский пол, длительность максимального эпизода фибрилляции предсердий более 3 мес. и инсульт / транзиторная ишемическая атака в анамнезе.

Заключение. Выраженность фиброза левого предсердия более 20%, ранний рецидив фибрилляции предсердий в первые 3 мес. после вмешательства, женский пол, длительность максимального эпизода фибрилляции предсердий более 3 мес. и инсульт / транзиторная ишемическая атака могут быть связаны с рецидивом фибрилляции предсердий в период наблюдения 3–12 мес.

Ключевые слова: фиброз, баллонная криоабляция, магнитно-резонансная томография, легочные вены, инсульт, транзиторная ишемическая атака

Для цитирования: Кирилова В.С., Стукалова О.В., Апарина О.П., Майков Е.Б. Взаимосвязь структурных изменений миокарда левого предсердия и эффективности криоабляции при персистирующей фибрилляции предсердий. *Атеротромбоз*. 2023;13(1):93–104. <https://doi.org/10.21518/at2023-004>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Relationship between structural changes in the myocardium of the left atrium and the effectiveness of cryoablation in persistent atrial fibrillation

Valentina S. Kirilova[✉], <https://orcid.org/0000-0003-4307-7107>, kirilovavalentina08@gmail.comOlga V. Stukalova, <https://orcid.org/0000-0001-8377-2388>, olgastukalova@mail.ruOlga P. Aparina, <https://orcid.org/0000-0002-4414-698X>, olla_a@mail.ruEvgeny B. Maykov, <https://orcid.org/0000-0003-2989-9366>, evmaykov@gmail.com

National Medical Research Center of Cardiology named after the Academician E.I. Chazov; 15a, Academician Chazov St., Moscow, 121552, Russia

Abstract

Introduction. High-resolution contrast-enhanced cardiac magnetic resonance imaging reveals left atrial fibrosis, the severity of which may be related to the effectiveness of catheter ablation.

Aim. To study the structural changes of the left atrium myocardium according to magnetic resonance imaging with contrast in patients with persistent atrial fibrillation before balloon cryoablation and compare the results with the effectiveness of the intervention.

Materials and methods. The study included 89 patients with persistent form of atrial fibrillation. The patients were randomized into two groups: in the 1st, the pulmonary veins cryoablation was performed (n = 39 (53.4%)); in the 2nd, the pulmonary veins and posterior wall of the left atrium cryoablation was performed (n = 34 (46.6%)). All patients before cryoablation underwent cardiac magnetic resonance imaging with delayed contrast using a high-resolution MR pulse sequence. The clinical efficacy of the intervention was evaluated after 12 months after the cryoablation.

Results. The severity of fibrotic myocardial lesion of the left atrium before balloon cryoablation was 0.7% [0; 3.07]. Overall efficiency of the intervention rate was 57.1%. Cryoablation was most effective (59.5%) in patients severity of fibrosis less than 20% and least effective (50%) severity of fibrosis more than 20%. Risk factors for atrial fibrillation recurrence after cryoablation were: early atrial fibrillation recurrence, female sex, the maximum atrial fibrillation duration more than 3 months, stroke/TIA.

Conclusion. The severity of left atrial fibrosis more than 20%, early recurrence of atrial fibrillation in the first 3 months after the cryoablation, female sex, the duration of the maximum atrial fibrillation episode more than 3 months, and a history of stroke/transient ischemic attack may be associated with recurrence of AF during the period observation 3–12 months.

Keywords: fibrosis, atrial fibrillation, balloon cryoablation, magnetic resonance imaging, pulmonary veins, stroke, transient ischemic attack

For citation: Kirilova V.S., Stukalova O.V., Aparina O.P., Maykov E.B. Relationship between structural changes in the myocardium of the left atrium and the effectiveness of cryoablation in persistent atrial fibrillation. *Atherothrombosis*. 2023;13(1):93–104. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/at2023-004>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Эффективность катетерной аблации у пациентов с персистирующей фибрилляцией предсердий (ФП) составляет в среднем 55% и уступает эффективности интервенционного лечения при пароксизмальной форме аритмии [1–4]. Одним из факторов, способствующих прогрессированию ФП, является структурное ремоделирование левого предсердия (ЛП) [5]. Кроме того, важную роль могут играть сопутствующие заболевания [6], традиционные факторы риска – пол [7], возраст, длительность анамнеза ФП [8].

В 2016 г. Европейским обществом кардиологов был представлен консенсус, в котором подчеркивается важная роль структурных изменений миокарда предсердий, которые усугубляют электрофизиологические изменения в ЛП и являются субстратом для прогрессирования ФП, а также повышения тромбоэмболического риска аритмии [9].

Эти данные были подтверждены с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) с отсроченным контрастированием, когда стало возможным получение изображений ЛП высокого разрешения

и количественных и топографических данных о предсердном фиброзе [10]. Так, в клинических исследованиях было продемонстрировано, что выраженность фиброзного поражения ЛП ассоциирована с эффективностью интервенционного лечения пароксизмальной и персистирующей ФП [11].

Учитывая представленные данные, актуальной задачей является изучение фиброзного поражения ЛП при персистирующей форме ФП, а также взаимосвязи полученных данных с результатами интервенционного лечения аритмии, в том числе при расширенных протоколах вмешательства [12]. Научный поиск в этом направлении потенциально может привести к усовершенствованию протоколов интервенционного лечения персистирующей ФП.

Целью настоящего исследования было изучить эффективность баллонной криоаблации (КБА) легочных вен (ЛВ) и расширенной криоаблации ЛП и ее взаимосвязи с клинико-анамнестическими характеристиками пациентов и выраженностью структурных изменений миокарда ЛП по данным МРТ с отсроченным контрастированием.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В проспективное рандомизированное исследование были включены пациенты с персистирующей формой ФП, у которых имелись показания к проведению КБА согласно действующим национальным и международным рекомендациям [1, 2]. Пациенты были разделены на две группы: в первую были включены пациенты, которым планировалось выполнение КБА ЛВ, во вторую – пациенты, которым предполагалось выполнение расширенной КБА ЛП, предусматривающей антральную изоляцию ЛВ в сочетании с криоаблацией задней стенки ЛП.

Всем пациентам перед вмешательством было выполнено общеклиническое обследование: общий и биохимический анализ крови, гормонов щитовидной железы, 12-канальная электрокардиограмма (ЭКГ), холтеровское мониторирование ЭКГ, трансторакальная эхокардиография (Эхо-КГ), мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) сердца с контрастированием для оценки объема ЛП и анатомии ЛВ, МРТ сердца с отсроченным контрастированием. Холтеровское мониторирование ЭКГ с оценкой сердечного ритма проводилось в 1-е сутки после операции, через 3, 6 и 12 мес.

Пациенты, включенные в текущее исследование, наблюдались в течение 1 года после операции. Критерием эффективности считалось отсутствие зарегистрированной по данным ЭКГ и холтеровского мониторирования ЭКГ устойчивой (продолжительностью более 30 сек) тахикардии (ФП, трепетание предсердий (ТП), предсердная тахикардия), возникающей после окончания трехмесячного периода, либо субъективных ощущений эпизодов учащенного сердцебиения в течение периода наблюдения. Ранними рецидивами считались эпизоды ФП, регистрирующиеся в первые 3 мес. после КБА.

Процедура криоаблации легочных вен и задней стенки левого предсердия

Катетерная абляция ЛВ в обеих группах была выполнена по методике, ранее описанной S. Conti et al. [13]. В группе 2, помимо КБА ЛВ, проводилась серия криовоздействий в области задней стенки ЛП по методике, предложенной A. Aryana et al. [12]. В среднем выполнялось от 9 до 13 криоаппликаций в области задней стенки ЛП с длительностью каждого воздействия от 120 до 180 сек. КБА в области задней стенки ЛП проводилась под контролем температурного датчика в пищеводе.

Методика магнитно-резонансной томографии левого предсердия с отсроченным контрастированием высокого разрешения

МРТ-исследование проводилось на фоне синусового ритма в условиях дыхательной синхронизации при свободном дыхании пациента и синхронизации с ЭКГ. Сбор данных осуществлялся в фазу диастолы предсердий во время выдоха, который определялся по положению правого купола диафрагмы. Всем пациентам с персистирующей ФП до вмешательства была выполнена МРТ сердца на магнитно-резонансном томографе с напряженностью поля 1,5 Тл (Magnetom Aera, Siemens, Германия). Для оценки структурных изменений ЛП использовалась новая специализированная последовательность МРТ – градиентная последовательность IR (inversion recovery) с подавлением сигнала от жира и изотропным вокселем размером $1,25 \times 1,25 \times 2,5$ мм, реконструированным в $0,625 \times 0,625 \times 2,5$ мм. Данную последовательность выполняли через 15–20 мин после внутривенного болюсного введения контрастного препарата на основе гадолиния (гадовист) в дозе 0,15 ммоль/кг.

В результате получали серию МР-изображений сердца высокого разрешения, на которых был удовлетворительно визуализирован миокард ЛП без существенных артефактов. Данная

серия изображений подвергалась дальнейшему анализу с целью выявления зон фиброза.

Выявление фиброза миокарда левого предсердия

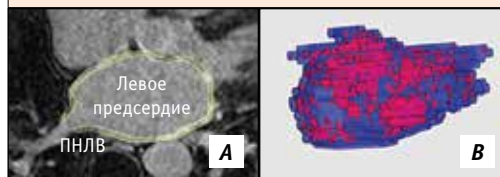
Обработка МР-изображений сердца с отсроченным контрастированием выполнялась поэтапно и включала обведение контуров миокарда ЛП, определение в нем зон накопления контрастного препарата, построение трехмерных моделей ЛП с картированными зонами фиброза (рис. 1). В полуавтоматическом режиме были обведены эпикардиальный и эндокардиальный контуры миокарда ЛП с использованием программы ImageJ 1.46r (NIH, США). Обведение контуров ЛП проводилось по специализированному алгоритму с использованием мультипланарных реконструкций сердца, по которому предполагалось тщательное исключение артефактов и близлежащих анатомических структур [14]. При помощи оригинальной программы LGE Heart Analyzer [15] автоматически проводился расчет выраженности фиброза ЛП на основании сравнения отношения интенсивности сигнала вокселей миокарда ЛП (индекс контрастирования) к средней интенсивности сигнала крови с пороговым критерием 1,38, полученным на основании сопоставления интенсивности сигнала миокарда у пациентов с ФП и здоровых лиц, и реконструированы трехмерные модели ЛП.

Методы статистической обработки данных

Для статистического анализа полученных данных применялся пакет программ IBM SPSS Statistics 26.0 (IBM, США). Критерий Манна – Уитни использовался для анализа количественных данных с распределением, отличным от нормального, в двух независимых выборках. Критерий Стьюдента использовался при оценке количественных данных с нормальным распределением. Для оценки качественных признаков в двух группах пациентов применяли χ^2 Пирсона или точный критерий Фишера – в зависимости от минимального предполагаемого числа. Для выявления предикторов

РИСУНОК 1. Построение трехмерной модели левого предсердия с картированными зонами фиброза

FIGURE 1. Stages of obtaining a three-dimensional model of the left atrium with mapped areas of fibrosis



А – обведение эндокардиального и эпикардиального контуров ЛП; В – реконструирование трехмерных моделей. ПНЛВ – правая нижняя легочная вена. Синим цветом выделен миокард левого предсердия, красным – зоны фиброза.

рецидива ФП после КБА выполнялся однофакторный анализ. Для оценки достоверности полученных данных использовали относительный риск (ОР) между группами и 95%-й доверительный интервал (95% ДИ). Многофакторный регрессионный анализ выполнялся пошаговым методом. В него включались переменные со значением статистической значимости при однофакторном регрессионном анализе менее 0,1. Для каждого показателя модели приведены отношение шансов (ОШ) и их 95% ДИ. Для оценки диагностической значимости количественных показателей при прогнозировании рецидива ФП применялся метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественных признаков в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена. Для графического отображения эффективности вмешательства в зависимости от объема криоабляции и степени фиброза по шкале Utah были построены кривые Каплана – Мейера.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клинико-анамнестические характеристики пациентов

В табл. 1 приведены сравнительные клинико-анамнестические характеристики включенных в исследование 73 пациентов с персистирующей ФП.

ТАБЛИЦА 1. Клинико-anamnestическая характеристика пациентов, n (%)
TABLE 1. Clinical and anamnesic characteristics of patients, n (%)

Характеристика	КБА ЛВ (n = 39)	КБА ЛВ и задней стенки ЛП (n = 34)	P
Возраст, М ± SD (95% ДИ), лет	59,2 ± 10,6 (52,8–65,5)	57,9 ± 8,8 (53,0–62,8)	0,74
Мужской пол	30 (41%)	28 (38,5%)	0,56
Артериальная гипертензия	27 (61,5%)	29 (86,7%)	0,105
Ишемическая болезнь сердца	9 (12,3%)	6 (8,2%)	0,56
Инсульт/ТИА	3 (4,1%)	9 (1,3%)	0,37
Хроническая болезнь почек	1 (1,3%)	1 (1,3%)	0,28
Хроническая сердечная недостаточность	5 (6,8%)	6 (8,2%)	0,56
Сахарный диабет	5 (6,8%)	3 (4,1%)	0,58
Максимальная длительность эпизода ФП, >3 мес. (58–79,4%), мес.	29 (39,7%)	29 (39,7%)	0,24
Анамнез ФП, ≥1 года (49–75,0%), лет	38,4 (15,4%)	21 (28,8%)	0,36
ФВ ЛЖ, М ± SD (95% ДИ), %	56,5 ± 5,8 (54,5–58,5)	54,06 ± 6,90 (51,5–56,5)	0,48
Объем ЛП Эхо-КГ, М ± SD (95% ДИ), мл	78,1 ± 15,4 (79,9–83,3)	81,8 ± 15,1 (76,3–81,3)	0,37

Примечание. КБА ЛВ – баллонная криоабляция легочных вен; ЛП – левое предсердие; ДИ – доверительный интервал; ТИА – транзиторная ишемическая атака; ФП – фибрилляция предсердий; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; Эхо-КГ – трансторакальная эхокардиография.

Пациенты, включенные с исследование, были рандомизированы в две группы: 39 (53,4%) чел. входило в группу 1 – КБА ЛВ, 34 (46,6%) – в группу 2, которой была выполнена КБА ЛВ и задней стенки ЛП. Средний возраст пациентов составил $60,5 \pm 9,1$ года (95% ДИ 58,4–62,2). Среди включенных в исследование преобладали мужчины – 58 (79,4%). Средняя продолжительность анамнеза ФП – 2,0 года [2,0; 4,0], средняя длительность максимального эпизода ФП – 5,0 мес. [3,6; 6,0]. Средний объем ЛП составил $80,9 \pm 15,9$ мл (95% ДИ 77,2–84,7). По признакам, полученным в результате клинко-инструментального обследования и сбора анамнеза, между пациентами обеих групп статистически значимых различий выявлено не было.

Оценка эффективности вмешательства

Эффективность стандартного и расширенного протокола абляции ЛП была оценена через 12 мес. (за исключением раннего

послеоперационного периода в течение 3 мес. после КБА) и составила 58,9%. Эффективность вмешательства в группе КБА ЛВ составила 56,4%, в группе КБА ЛВ и задней стенки ЛП – 61,7% ($p = 0,834$) (рис. 2). Среднее время возникновения рецидива ФП или ТП для пациентов первой группы – $284,97 \pm 25,66$ дня (95% ДИ 234,67–335,27), для пациентов второй группы – $321,88 \pm 30,26$ дня (95% ДИ 262,55–381,20). Расширенная КБА по эффективности была сопоставима со стандартной КБА ЛВ ($p = 0,647$).

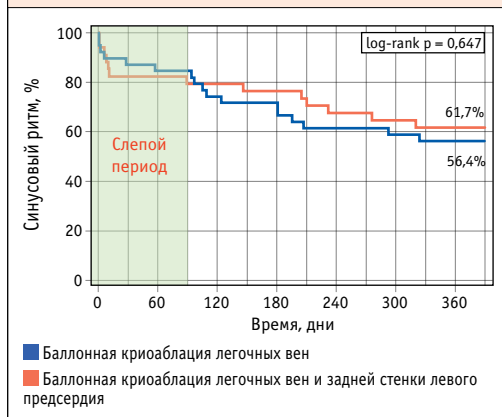
Оценка факторов риска рецидива фибрилляции предсердий

На следующем этапе была проведена оценка факторов риска рецидива ФП/ТП (табл. 2).

При проведении однофакторного анализа в обеих группах статистически значимое влияние на вероятность рецидива ФП/ТП оказывали рецидив ФП/ТП в первые 3 мес. после абляции (ОР 2,5 (95% ДИ 1,65–3,88), $p = 0,0001$), женский пол (ОР 2,0 (95% ДИ

РИСУНОК 2. Кривые Каплана – Мейера эффективности вмешательства в группе криоабляции легочных вен и в группе криоабляции легочных вен и задней стенки левого предсердия

FIGURE 2. Kaplan – Meyer curves of the effectiveness of the intervention in the pulmonary vein cryoablation group and in the pulmonary vein cryoablation group and the posterior wall of the left atrium



Синим цветом обозначена группа криоабляции легочных вен; красным – криоабляции легочных вен и задней стенки левого предсердия. Зависимость риска развития рецидива фибрилляции предсердий в постабляционном периоде от объема криоабляции, оцененная с помощью лог-ранк-критерия Мантеля – Кокса, была статистически незначимой ($p = 0,647$).

1,3–3,03), $p = 0,001$), инсульт / транзиторная ишемическая атака (ТИА) в анамнезе (ОР 1,97 (95% ДИ 1,21–3,06), $p = 0,002$) и возраст (ОР 1,6 (95% ДИ 1,04–2,58), $p = 0,031$).

В многофакторный анализ включались переменные со значением критерия статистической значимости в модели бинарной логистической регрессии менее 0,1. По результатам анализа подтвердили свою значимость следующие факторы: рецидив ФП/ТП в первые 3 мес. после абляции (ОШ 11,4 (95% ДИ 3,06–42,72), $p = 0,0003$), женский пол (ОШ 6,56 (95% ДИ 1,8–23,9), $p = 0,004$), инсульт/ТИА в анамнезе (ОШ 6,8 (95% ДИ 0,76–61,3), $p = 0,009$), максимальная длительность эпизода ФП более 3 мес. (ОШ 7,9 (95% ДИ 2,04–30,68), $p = 0,002$).

ТАБЛИЦА 2. Одно- и многофакторный анализ факторов риска рецидива фибрилляции предсердий / трепетания предсердий после криоабляции

TABLE 2. Single- and multifactorial analysis of risk factors for recurrence of atrial fibrillation / atrial flutter after cryoablation

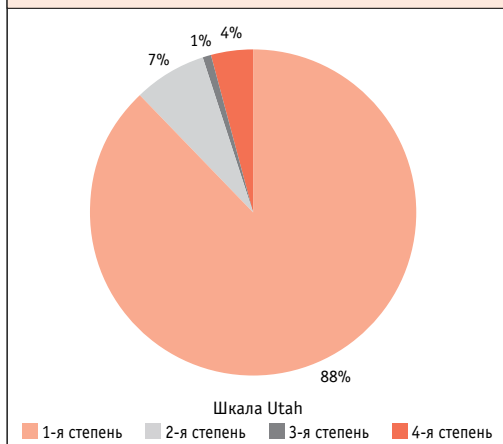
Фактор	ОР (95% ДИ)	P
Возраст (>70), годы	1,6 (1,04–2,58)	0,031
Пол (женский)	2,0 (1,3–3,03); ОШ 6,56 (95% ДИ 1,8–23,9)	0,001; 0,004
Индекс массы тела, кг/м ²	1,15 (0,97–1,26)	0,126
Артериальная гипертензия	1,15 (0,64–2,09)	0,625
Сахарный диабет	1,13 (0,6–2,1)	0,693
Инсульт/ТИА	1,97 (1,21–3,06); ОШ 6,8 (95% ДИ 0,76–61,3)	0,002; 0,0097
Хроническая сердечная недостаточность	0,87 (0,44–1,69)	0,683
Ишемическая болезнь сердца	0,65 (0,32–1,31)	0,230
Максимальная длительность эпизода ФП (>3), мес.	1,54 (0,92–2,58); ОШ 7,9 (95% ДИ 2,04–30,68)	0,094; 0,002
Анамнез ФП (>1), годы	1,3 (0,77–2,2)	0,308
ФВ ЛЖ, %	0,62 (0,38–1,0)	0,051
Объем ЛП Эхо-КГ, мл	1,16 (0,72–1,88)	0,527
Рецидив ФП или ТП в слепой период, п	2,5 (1,65–3,88) ОШ 11,4 (95% ДИ 3,06–42,72)	0,0001; 0,0003
Выраженность фиброза до вмешательства, %	1,16 (0,97–2,88)	0,061
Выраженность фиброза после вмешательства, %	1,25 (0,72–2,16)	0,41

Примечание. ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал; ОШ – отношение шансов; ТИА – транзиторная ишемическая атака; ФП – фибрилляция предсердий; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ЛП – левое предсердие; Эхо-КГ – трансторакальная эхокардиография; ФП – фибрилляция предсердий; ТП – трепетания предсердий.

Оценка структурных изменений по данным магнитно-резонансной томографии с отсроченным контрастированием

Оценка количественных показателей фиброза позволила выявить, что до КБА выраженность поражения составила 0,7% [0; 3,07]. Выраженность фиброза ЛП в группе КБА ЛВ составила 0,18% [0; 2,7], в группе КБА ЛВ и задней стенки ЛП – 0,85% [0; 3,7] ($p > 0,05$). Выраженность фиброзного поражения ЛП у пациентов обеих групп суммарно была ранжирована по шкале степени фиброза Utah. Согласно данной шкале, степени 1 соответствует выраженность поражения ЛП менее 10%; степени 2 – 10% и более и менее 20%, степени 3 – 20% и более и менее 30% и степени 4 – 30% и более. У большинства пациентов была выявлена 1-я степень фиброза – у 64 (88%) пациентов, 2-я – у 5 (7%) пациентов, 3-я – у 1 (1%) пациента, 4-я – у 3 (4%) пациентов (рис. 3). Таким образом, большинство пациентов, включенных в исследование, характеризовались легкой степенью фиброзного поражения ЛП (до 10%).

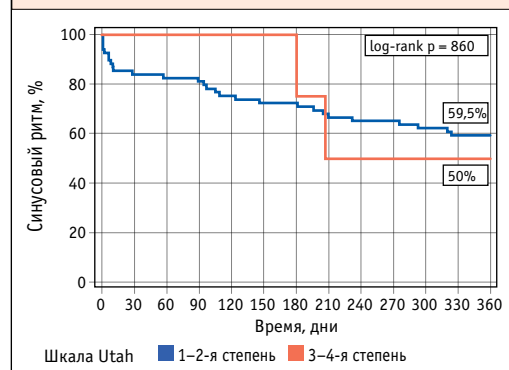
РИСУНОК 3. Распределение пациентов в зависимости от выраженности степени фиброза левого предсердия по шкале Utah
FIGURE 3. Distribution of patients depending on the degree of fibrosis according to the Utah scale before cryoablation



Изучение взаимосвязи структурных изменений миокарда ЛП с эффективностью вмешательства

В соответствии с задачами исследования была изучена взаимосвязь выраженности фиброза ЛП с эффективностью проведенного вмешательства. Отмечалась тенденция к более высокой эффективности вмешательства (59,5%) у пациентов с наименее выраженным фиброзным поражением миокарда ЛП (менее 20%), а более низкая эффективность (50%) – у пациентов с наиболее выраженным фиброзным поражением (более 20%). У пациентов с 3-й и 4-й степенью фиброза ЛП рецидив ФП после аблации наблюдали чаще, чем в группах с 1-й и 2-й степенью (ОР 0,86 (95% ДИ 0,224–3,355) против ОР 1,15 (95% ДИ 0,298–4,449); $p = 0,86$) (рис. 4). При анализе кривых выживаемости с использованием критерия Манталя – Кокса статистически значимых различий по выраженности фиброза до КБА и вида вмешательства выявлено

РИСУНОК 4. Кривые Каплана – Мейера эффективности аблации по поводу персистирующей фибрилляции предсердий в течение года после операции в зависимости от выраженности фиброза левого предсердия по шкале Utah до вмешательства
FIGURE 4. Kaplan-Meier efficiency curves of ablation for persistent atrial fibrillation during the year after surgery, depending on the severity of left atrial fibrosis on the Utah scale



Синий цвет – у пациентов с фиброзом миокарда левого предсердия менее 20%, красный – более 20%.

не было: группа 1 – криоабляция ЛВ ($p = 0,45$) и группа 2 – криоабляция ЛВ и задней стенки ЛП ($p = 0,75$).

Таким образом, в настоящем исследовании при помощи МРТ сердца высокого разрешения с отсроченным контрастированием у пациентов персистирующей ФП была охарактеризована выраженность структурных изменений миокарда ЛП. Пациенты с персистирующей ФП характеризуются преимущественно легким и умеренным фиброзом ЛП. В настоящее время расширенная КБА при персистирующей ФП не превосходит стандартную КБА ЛВ. Факторами, которые могут быть взаимосвязаны с рецидивами ФП после КБА, являются:

- фиброзное поражение ЛП более 20%;
- ранний рецидив ФП/ТП после вмешательства;
- женский пол;
- инсульт/ТИА в анамнезе;
- длительность максимального эпизода ФП более 3 мес.

ОБСУЖДЕНИЕ

Изучение структурных изменений ЛП при ФП является актуальной задачей как для понимания фундаментальных основ патогенеза аритмии, так и для клинических задач по совершенствованию методики катетерной абляции.

В настоящее время с целью улучшения эффективности вмешательства при данной форме аритмии в ряде работ изучена роль дополнительных воздействий на триггеры аритмии вне ЛВ. Однако в настоящее время нет окончательно сформированных практических рекомендаций к модификации субстрата при ФП, и необходим дальнейший поиск в данном направлении. В настоящем исследовании были проанализированы возможности расширенной абляции ЛП при персистирующей ФП, предполагающей дополнительные воздействия в области задней стенки ЛП, в сопоставлении со стандартным протоколом КБА ЛВ, а также анализом факторов

рецидива аритмии, в том числе выраженности фиброза ЛП по данным МРТ сердца.

Несмотря на то что ранее в работах A. Argana et al. продемонстрированы преимущества расширенной абляции [12], в настоящей работе эффективность вмешательства не отличалась между группами, что свидетельствует о необходимости дальнейшего изучения субстрата в ЛП как возможного фактора риска рецидива аритмии у пациентов с персистирующей ФП.

Впервые в отечественной практике в настоящем исследовании была проанализирована эффективность КБА во взаимосвязи с фиброзом ЛП по данным МРТ с контрастированием. В настоящее время известно, что выраженность структурных изменений ЛП коррелирует с успехом интервенционного лечения вне зависимости от формы ФП и объема КБА. Так, в проспективном исследовании DECAAF было продемонстрировано, что фиброз ЛП, определенный по данным МРТ, является независимым фактором риска развития рецидива ФП после абляции [11]. В дальнейшем эти данные были подтверждены в метаанализе, в котором у пациентов с выраженностью фиброзного поражения ЛП более 20% частота рецидивов ФП была значительно выше после вмешательства при менее выраженном фиброзе ЛП (ОШ 2,37 (95% ДИ 1,61–3,50); $p < 0,0001$) [16]. Настоящее исследование, сфокусированное на персистирующей ФП, хорошо согласуется с представленными выше данными: анализ кривых выживаемости показал, что при выраженности фиброза менее 20% (1–2-я степень по шкале Utah) была выявлена тенденция к большей эффективности КБА вне зависимости от объема вмешательства. Эти данные могут указывать, что как при стандартном, так и при расширенном протоколе абляции влияние субстрата в ЛП на рецидивы аритмии сохраняется, что требует дальнейшего изучения.

В настоящем исследовании было продемонстрировано, что пациенты с персистирующей ФП характеризуются легким (менее 10%)

и умеренным фиброзным поражением ЛП (менее 20%). Сопоставимые данные были представлены и в исследовании DECAAF, в котором вне зависимости от клинического течения ФП у 60,1% пациентов выраженность фиброза составляла менее 20% (1–2-я степень по шкале Utah) [11].

Важным разделом настоящего исследования явился анализ факторов рецидивирования ФП после операции. При анализе факторов, ассоциированных с эффективностью вмешательства, было показано, что женский пол, рецидив ФП/ТП в первые 3 мес. после КБА, инсульт/ТИА в анамнезе, максимальная длительность эпизода ФП более 3 мес. являются независимыми факторами рецидива ФП в период наблюдения 3–12 мес. В ходе исследования было выявлено, что рецидив ФП в первые 3 мес. после аблации наблюдался у 30,3% пациентов вне зависимости от объема вмешательства. Сходные данные были получены в работе Y.G. Kim, где частота раннего рецидивирования аритмии составила 24,1% [17]. Таким образом, ранние рецидивы ФП, которые могут развиваться у 1/3 пациентов с ФП после аблации, могут являться факторами рецидивирования ФП в течение года. Взаимосвязи ранних и поздних рецидивов аритмии с техникой вмешательства требуют дальнейшего изучения.

Меньшая эффективность аблации ЛВ у лиц женского пола, продемонстрированная в настоящей работе, хорошо согласуется с результатами работы H. Li et al., где частота развития рецидивов ФП после катетерной аблации была значительно выше у женщин (ОР 2,099 (95% ДИ 1,087–4,053)), чем у мужчин ($p = 0,005$) [18].

Максимальная длительность эпизода персистирующей ФП более 3 мес., которая являлась фактором рецидивирования ФП, в настоящем исследовании согласуется с данными M. Magnocavallo et al. [19]. Эти наблюдения могут свидетельствовать о том, что более длительное персистирование аритмии усугубляет

электрическое ремоделирование предсердий и способствует рецидивам аритмии даже после интервенционного лечения.

В настоящем исследовании также было выявлено, что инсульт/ТИА в анамнезе являются независимым фактором риска рецидива ФП после аблации. Эти данные согласуются с работой R. Watanabe et al., которые показали, что инсульт/ТИА ассоциированы с повышенным риском рецидивирования ФП после аблации (ОР 1,08 (95% ДИ 0,87–1,33); $p = 0,51$) [20]. Из полученных данных можно предположить, что при персистирующей ФП в условиях антикоагулянтной терапии тромбоэмболические осложнения могут развиваться при более структурно и электрически измененном ЛП, и у таких пациентов рецидивирование аритмии после катетерной аблации может быть более вероятным событием.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, МРТ высокого разрешения с отсроченным контрастированием с применением алгоритмов специализированной обработки МР-изображений позволяет визуализировать тонкий миокард предсердия и фиброзное поражение ЛП. Выраженность фиброза ЛП более 20%, рецидив ФП в первые 3 мес. после вмешательства, женский пол, длительность максимального эпизода ФП более 3 мес. и инсульт/ТИА в анамнезе могут быть ассоциированы с эффективностью аблации у пациентов с персистирующей формой ФП вне зависимости от объема вмешательства.

По результатам проведенного исследования можно сделать вывод, что с целью повышения эффективности интервенционного лечения персистирующей ФП необходима комплексная индивидуальная оценка возможных факторов риска рецидива ФП.

Поступила / Received 24.05.2023
Поступила после рецензирования / Revised 10.06.2023
Принята в печать / Accepted 12.06.2023

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- 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>.
- Аракелян М.Г., Бокерия Л.А., Васильева Е.Ю., Голицын С.П., Голухова Е.З., Горев М.В. и др. *Фибрилляция и трепетание предсердий у взрослых: клинические рекомендации*. М.; 2020. 152 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/382_1.
Arakelyan M.G., Bockeria L.A., Vasilyeva E.Yu., Golitsyn S.P., Golukhova E.Z., Gorev M.V. et al. *Atrial fibrillation and flutter in adults: clinical guidelines*. Moscow; 2020. 152 p. (In Russ.) Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/382_1.
- Tondo C., Iacopino S., Pieragnoli P., Molon G., Verlato R., Curnis A. et al. Pulmonary vein isolation cryoablation for patients with persistent and long-standing persistent atrial fibrillation: Clinical outcomes from the real-world multicenter observational project. *Heart Rhythm*. 2018;15(3):363–368. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2017.10.038>.
- Takara K., Overeinder I., de Asmundis C., Stroker E., Mugnai G., de Regibus V. et al. Long-term outcome after second-generation cryoballoon ablation for paroxysmal atrial fibrillation – a 3-years follow-up. *J Interv Card Electrophysiol*. 2017;49(1):93–100. <https://doi.org/10.1007/s10840-017-0237-7>.
- Floria M., Radu S., Gosav E.M., Cozma D., Mitu O., Ouatu A. et al. Left Atrial Structural Remodelling in Non-Valvular Atrial Fibrillation: What Have We Learnt from CMR? *Diagnostics (Basel)*. 2020;10(3):137. <https://doi.org/10.3390/diagnostics10030137>.
- Bizhanov K.A., Abzaliyev K.B., Baimbetov A.K., Sarsenbayeva A.B., Lyan E. Atrial fibrillation: Epidemiology, pathophysiology, and clinical complications (literature review). *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2023;34(1):153–165. <https://doi.org/10.1111/jce.15759>.
- Park Y.J., Park J.W., Yu H.T., Kim T.H., Uhm J.S., Joung B. et al. Sex difference in atrial fibrillation recurrence after catheter ablation and antiarrhythmic drugs. *Heart*. 2023;109(7):519–526. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2021-320601>.
- Li Z., Wang S., Hidru T.H., Sun Y., Gao L., Yang X., Xia Y. Long Atrial Fibrillation Duration and Early Recurrence Are Reliable Predictors of Late Recurrence After Radiofrequency Catheter Ablation. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:864417. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.864417>.
- Goette A., Kalman J.M., Aguinaga L., Akar J., Cabrera J.A., Chen S.A. et al. EHRA/HRS/APHS/SOLAECE expert consensus on atrial cardiomyopathies: definition, characterization, and clinical implication. *Europace*. 2016;18(10):1455–1490. <https://doi.org/10.1093/europace/euw161>.
- Peters D.C., Wylie J.V., Hauser T.H., Kissinger K.V., Botnar R.M., Essebag V. et al. Detection of pulmonary vein and left atrial scar after catheter ablation with three-dimensional navigator-gated delayed enhancement MR imaging: initial experience. *Radiology*. 2007;243(3):690–695. <https://doi.org/10.1148/radiol.2433060417>.
- Marrouche N.F., Wilber D., Hindricks G., Jais P., Akoum N., Marchlinski F. et al. Association of atrial tissue fibrosis identified by delayed enhancement MRI and atrial fibrillation catheter ablation: the DECAAF study. *JAMA*. 2014;311(5):498–506. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.3>.
- Aryana A., Baker J.H., Espinosa Ginic M.A., Pujara D.K., Bowers M.R., O'Neill P.G. et al. Posterior wall isolation using the cryoballoon in conjunction with pulmonary vein ablation is superior to pulmonary vein isolation alone in patients with persistent atrial fibrillation: A multicenter experience. *Heart Rhythm*. 2018;15(8):1121–1129. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2018.05.014>.
- Conti S., Moltrasio M., Fassini G., Tundo F., Riva S., Dello Russo A. et al. Comparison between First- and Second-Generation Cryoballoon for Paroxysmal Atrial Fibrillation Ablation. *Cardiol Res Pract*. 2016;5106127. <https://doi.org/10.1155/2016/5106127>.
- Апарина О.П., Стукалова О.В., Пархоменко Д.В., Миронова Н.А., Буторова Е.А., Болотова М.Н. и др. Характеристика структуры миокарда левого предсердия у больных мерцательной аритмией и здоровых лиц по данным магнитно-резонансной томографии с отсроченным контрастированием. *Вестник аритмологии*. 2014;(77):5–12. Режим доступа: <https://vestar.elpub.ru/jour/article/view/693>.

- Aparina O.P., Stukalova O.V., Parkhomenko D.V., Mironova N.A., Butorova E.A., Bolotova M.N. et al. Characteristics of the left atrium myocardium structure in patients with atrial fibrillation and healthy volunteers according to the data of late gadolinium enhancement cardiac magnetic resonance imaging. *Journal of Arrhythmology*. 2014;(77):5–12. (In Russ.) Available at: <https://vestar.elpub.ru/jour/article/view/693>.
15. Стукалова О.В., Апарина О.П., Пархоменко Д.В., Терновой С.К. Оценка структурных изменений миокарда левого предсердия у больных мерцательной аритмией методом магнитно-резонансной томографии с отсроченным контрастированием. *Russian Electronic Journal of Radiology*. 2014;4(4):7–15. Режим доступа: <http://www.rejr.ru/volume/16/stukalova.pdf>.
Stukalova O.V., Aparina O.P., Parkhomenko D.V., Ternovoy S.K. Evaluation of left atrial structural changes of myocardium in patients with atrial fibrillation using late gadolinium enhancement magnetic resonance imaging. *Russian Electronic Journal of Radiology*. 2014;4(4):7–15. (In Russ.) Available at: <http://www.rejr.ru/volume/16/stukalova.pdf>.
 16. Regmi M.R., Bhattacharai M., Parajuli P., Botchway A., Tandan N., Abdelkarim J., Labedi M. Prediction of Recurrence of Atrial Fibrillation Post-ablation Based on Atrial Fibrosis Seen on Late Gadolinium Enhancement MRI: A Metaanalysis. *Curr Cardiol Rev*. 2023;19(3):69–75. <https://doi.org/10.2174/1573403X19666221205100148>.
 17. Kim Y.G., Boo K.Y., Choi J.I., Choi Y.Y., Choi H.Y., Roh S.Y. et al. Early Recurrence Is Reliable Predictor of Late Recurrence After Radiofrequency Catheter Ablation of Atrial Fibrillation. *JACC Clin Electrophysiol*. 2021;7(3):343–351. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2020.09.029>.
 18. Li H., Wang Z., Cheng Z., Yuan Z., Gao J. et al. Sex differences involved in persistent atrial fibrillation recurrence after radiofrequency ablation. *BMC Cardiovasc Disord*. 2022;22(1):549. <https://doi.org/10.1186/s12872-022-03002-z>.
 19. Magnocavallo M., Della Rocca D.G., Lavallo C., Chimenti C., Carola G., Mohanty S. et al. Arrhythmia-free survival in early-persistent atrial fibrillation patients undergoing radiofrequency catheter ablation. *Eur Heart J Suppl*. 2021;23(Suppl. G):suab127.049. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/suab127.049>.
 20. Watanabe R., Nagashima K., Wakamatsu Y., Otsuka N., Yokoyama K., Matsumoto N. et al. Different Determinants of the Recurrence of Atrial Fibrillation and Adverse Clinical Events in the Mid-Term Period After Atrial Fibrillation Ablation. *Circ J*. 2022;86(2):233–242. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-21-0326>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Е.Б. Майков, О.В. Стукалова, О.П. Апарина, В.С. Кирилова

Концепция и дизайн исследования – Е.Б. Майков, О.В. Стукалова

Написание текста – В.С. Кирилова, О.П. Апарина

Сбор и обработка материала – В.С. Кирилова

Обзор литературы – В.С. Кирилова

Перевод на английский язык – В.С. Кирилова

Анализ материала – В.С. Кирилова, О.П. Апарина

Статистическая обработка – В.С. Кирилова

Редактирование – О.В. Стукалова, О.П. Апарина

Утверждение окончательного варианта статьи – Е.Б. Майков, О.В. Стукалова, О.П. Апарина

Contribution of authors:

Concept of the article – Evgeny B. Maykov, Olga V. Stukalova, Olga P. Aparina, Valentina S. Kirilova

Study concept and design – Evgeny B. Maykov, Olga V. Stukalova

Text development – Valentina S. Kirilova, Olga P. Aparina

Collection and processing of material – Valentina S. Kirilova

Literature review – Valentina S. Kirilova

Translation into English – Valentina S. Kirilova

Material analysis – Valentina S. Kirilova, Olga P. Aparina

Statistical processing – Valentina S. Kirilova

Editing – Olga V. Stukalova, Olga P. Aparina

Approval of the final version of the article – Evgeny B. Maykov, Olga V. Stukalova, Olga P. Aparina

Информация о соблюдении этических норм. Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации.

Ethical compliance information. The study was performed in accordance with Good Clinical Practice and the principles of the Declaration of Helsinki.

Информация об авторах:

Кирилова Валентина Сергеевна, аспирант отдела клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова; 121552, Россия, Москва, ул. Академика Чазова, д. 15а; kirilovavalentina08@gmail.com

Стукалова Ольга Владимировна, к.м.н., старший научный сотрудник отдела томографии. Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова; 121552, Россия, Москва, ул. Академика Чазова, д. 15а; olgastukalova@mail.ru

Апарина Ольга Петровна, к.м.н., научный сотрудник отдела клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова; 121552, Россия, Москва, ул. Академика Чазова, д. 15а; olla_a@mail.ru

Майков Евгений Борисович, д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории интервенционных методов диагностики и лечения нарушений ритма, проводимости сердца и синкопальных состояний, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова; 121552, Россия, Москва, ул. Академика Чазова, д. 15а; evmaykov@gmail.com

Information about the authors:

Valentina S. Kirilova, Postgraduate Student, Department of Clinical Electrophysiology and X-Ray Surgical Methods for the Treatment of Cardiac Arrhythmias, National Medical Research Center of Cardiology named after the Academician E.I. Chazov; 15a, Academician Chazov St., Moscow, 121552, Russia; kirilovavalentina08@gmail.com

Olga V. Stukalova, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Tomography Department. National Medical Research Center of Cardiology named after the Academician E.I. Chazov; 15a, Academician Chazov St., Moscow, 121552, Russia; olgastukalova@mail.ru

Olga P. Aparina, Cand. Sci. (Med.), Researcher, Department of Clinical Electrophysiology and X-Ray Surgical Methods for the Treatment of Cardiac Arrhythmias, National Medical Research Center of Cardiology named after the Academician E.I. Chazov; 15a, Academician Chazov St., Moscow, 121552, Russia; olla_a@mail.ru

Evgeny B. Maykov, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher, Laboratory of Interventional Methods for Diagnosis and Treatment of Arrhythmias, Cardiac Conduction and Syncope, National Medical Research Center of Cardiology named after the Academician E.I. Chazov; 15a, Academician Chazov St., Moscow, 121552, Russia; evmaykov@gmail.com