

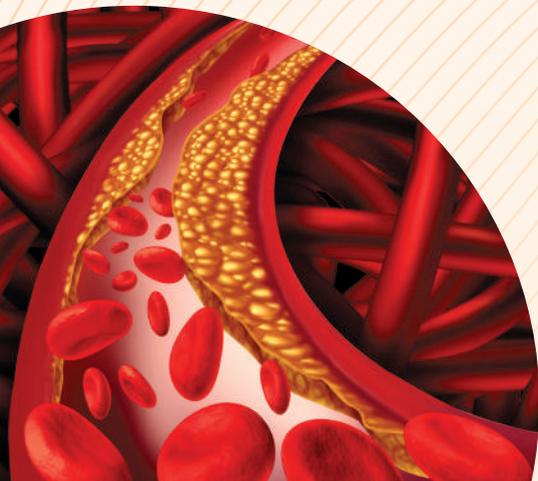
Том 13, №2, 2023 / Vol. 13, No. 2, 2023

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

АТЕРОТРОМБОЗ

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

ATHEROTHROMBOSIS • ATROTROMBOZ



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: 29.12.2023.
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. Явелов. С 2019 года главным редактором журнала является профессор Е.П. Панченко, заместителем – профессор И.С. Явелов.

До 2013 года журнал издавался нерегулярно. Первые рубрики: «Оригинальные статьи», «В помощь практикующему 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 тромбоземболии», «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:

REMEDIUM GROUP LLC
remedium@remedium.ru

Editor in Chief

Elizaveta P. Panchenko – Dr. Sci. (Med.),
Professor, Head of the Department of Clinical
Atherothrombosis Problems, Myasnikov
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 №ФС77–50962 of August 27, 2012. Printing house PK "Fontgrafika" LLC: 29, Bldg. 4, Trubnaya St., Moscow, 127051, Russia. The Issue was sent to the printer: 29.12.2023. 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 НИИЦ кардиологии (Москва, Россия)

Заместитель главного редактора

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

Редакционная коллегия

Аракелян Валерий Сергеевич – д.м.н., профессор, заведующий отделением хирургии артериальной патологии НИИЦ 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 НИИЦ кардиологии (Москва, Россия)

Карпов Юрий Александрович – д.м.н., профессор, руководитель отдела ангиологии, Институт кардиологии им. А.Л. Мясникова НИИЦ 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 НИИЦ 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 (HVTRP) и помощник руководителя Отдела биомедицинских исследований сердечно-сосудистых заболеваний Объединенного бостонского медицинского центра, штат Массачусетс, США (США)

Вавилова Татьяна Владимировна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой лабораторной медицины и генетики, НИИЦ им. В.А. Алмазова, главный внештатный специалист по клинической лабораторной диагностике Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Верейна 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)

Лагутя Павел Сергеевич – к.м.н., заведующий 4-м кардиологическим отделением, НИИЦ кардиологии (Москва, Россия)

Мазуров Алексей Владимирович – д.м.н., профессор, заведующий лабораторией клеточной адгезии, НИИЦ кардиологии (Москва, Россия)

Папаян Людмила Петровна – д.м.н., профессор, заведующая лабораторией свертывания крови, РНИИ гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства (Санкт-Петербург, Россия)

Синицын Валентин Евгеньевич – д.м.н., профессор, руководитель Центра лучевой диагностики, Лечебно-реабилитационный центр Минздрава России (Москва, Россия)

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 (HVTRP) 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)

АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ**Комаров А.Л.***Каким пациентам с инфарктом миокарда можно назначить только ингибитор P2Y12 и отказаться от аспирина? 5***Хакимова М.Б., Комаров А.Л., Добровольский А.Б., Титаева Е.В., Кадочников В.В., Абрамов Д.Д., Панченко Е.П.**
*Чувствительность к клопидогрелу и исходы длительной двойной антитромбоцитарной терапии у пациентов с мультифокальным атеросклерозом 16***Головина В.И., Панфилов В.А., Золотухин И.А.**
*Лечение тромбоэмболии легочной артерии у «хрупких» пациентов 28***ПРАКТИКА****Игошин А.С., Карабач Ю.В., Варданян А.В., Кислов Э.Е., Левин А.В.**
*Интимальная саркома общей бедренной артерии 38***Баяндин Н.Л., Кривобородов Г.Г., Хоконов М.Р., Эминов К.Х., Хавпачев А.С., Фарзутдинов А.Ф., Власов В.Ю., Кадагшвили Г.Р., Пронченко А.А., Ефремов Н.С., Гонтарь А.А., Гиляревский С.Р., Щедрина А.Ю., Ерусланова К.А., Молчанова А.Ю., Алексанян Л.А., Ткачева О.Н.**
*Успешное хирургическое лечение пожилого пациента с критической ишемией нижней конечности, инфицированным протезом и артериально-мочеточниковой фистулой 44***ANTITHROMBOTIC THERAPY****Komarov A.L.***Which patients with myocardial infarction can be prescribed only P2Y12 inhibitor and stop using aspirin? 5***Khakimova M.B., Komarov A.L., Dobrovolsky A.B., Titaeva E.V., Kadochnikova V.V., Abramov D.D., Panchenko E.P.**
*Sensitivity to clopidogrel and outcomes of long-term dual antiplatelet therapy in patients with multifocal atherosclerosis 16***Golovina V.I., Panfilov V.A., Zolotukhin I.A.**
*Treatment of pulmonary embolism in "fragile" patients 28***PRACTICE****Igoshin A.S., Karabach Yu.V., Vardanyan A.V., Kislov E.E., Levin A.V.**
*Intimate sarcoma of the common femoral artery 38***Bayandin N.L., Krivoborodov G.G., Khokonov M.R., Eminov K.Kh., Khavpachev A.S., Farzutdinov A.F., Vlasov V.Yu., Kadagishvili G.R., Pronchenko A.A., Efremov N.N., Gontar A.A., Gilyarevskiy S.R., Shchedrina A.Yu., Eruslanova K.A., Molchanova A.Yu., Aleksanyan L.A., Tkacheva O.N.**
Successful surgical treatment of an elderly patient with critical lower limb ischemia, infected graft and arterio-ureteral fistula 44

<https://doi.org/10.21518/at2023-011>

Обзорная статья / Review article

Каким пациентам с инфарктом миокарда можно назначить только ингибитор P2Y12 и отказаться от аспирина?

А.Л. Комаров, <https://orcid.org/0000-0001-9141-103X>, andrkomarov@mail.ru

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

Резюме

В обзоре обсуждаются современные подходы к составу и продолжительности антитромбоцитарной терапии у больных с острыми коронарными синдромами. Как известно, «стандартным» является назначение аспирина вместе с активным блокатором P2Y12-рецепторов тромбоцитов на протяжении 12 мес. Такой подход эффективно предотвращает развитие тромботических осложнений, но закономерно ассоциируется с увеличением риска кровотечений. Понимание проблемы кровотечений способствовало организации исследований, специально направленных на оценку эффективности и безопасности ранней (через 1–3 мес.) отмены аспирина с сохранением монотерапии блокатором P2Y12-рецепторов. Серии метаанализов исследований, выполненные в течение последних нескольких лет, показали в целом сходные результаты. У больных, в отношении которых была выбрана стратегия сокращенной терапии, отмечалось снижение частоты кровотечений и отсутствие «компроматации» в отношении тромботических осложнений. Среди всех блокаторов P2Y12-рецепторов тромбоцитов наилучшая доказательная база имеется для тикагрелора, монотерапия которым приводила не только к ожидаемому снижению числа кровотечений, но и к положительному влиянию на смертельные исходы, риск которых уменьшился почти на 15%. До недавнего времени монотерапия тикагрелором разрешалась у больных, не имеющих высокого риска кровотечений, однако на сегодняшний день оптимальное соотношение эффективности и безопасности продемонстрировано и у больных высокого геморрагического риска. Таким образом, существующая доказательная база свидетельствует в пользу новой, альтернативной стратегии минимизации кровотечений, предполагающей переход на монотерапию блокатором P2Y12 у реваascularизированных больных спустя 3–6 мес. от момента индексного острого коронарного синдрома. Логично использовать такую тактику для лиц без высокого риска ишемических событий и при отсутствии таковых в период начального лечения двумя антиагрегантами.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, двойная антиагрегантная терапия, клопидогрел, кровотечения, тикагрелор

Для цитирования: Комаров АЛ. Каким пациентам с инфарктом миокарда можно назначить только ингибитор P2Y12 и отказаться от аспирина? *Атеротромбоз*. 2023;13(2):5–14. <https://doi.org/10.21518/at2023-011>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Which patients with myocardial infarction can be prescribed only P2Y12 inhibitor and stop using aspirin?

Andrey L. Komarov, <https://orcid.org/0000-0001-9141-103X>, andrkomarov@mail.ru

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

Abstract

The review discusses current approaches to the composition and duration of antiplatelet therapy in patients with acute coronary syndromes. The “standard” therapy has been known to include aspirin and active platelet P2Y12 receptor blocker for 12 months. This approach effectively prevents the development of thrombotic complications, but is predictably associated with an increased risk of bleeding. Understanding the issue of bleeding contributed to the arrangement of studies specifically aimed at assessing the efficacy and safety of early (after 1–3 months) discontinuation of aspirin while maintaining P2Y12 receptor blocker monotherapy. Serial meta-analyses of studies conducted over the past few years have shown typically similar results. Decreased frequency of bleeding and no “compromatation” in terms of thrombotic complications was observed in patients for whom the abbreviated therapy strategy was chosen. Among all P2Y12 platelet receptor blockers, the best evidence base has been collected for ticagrelor. The monotherapy with this drug resulted in not only expected reduction in the number of bleedings, but also in a positive effect on mortality, which risk decreased by almost 15%. Until recently, ticagrelor monotherapy was allowed for patients who were not at high bleeding risk, but today the optimal balance between effectiveness and safety has been also demonstrated in patients at high haemorrhagic risk. Thus, the existing evidence base supports a new alternative strategy to minimize bleeding, which suggests switching to P2Y12 blocker monotherapy in revascularized patients 3–6 months after an acute coronary syndrome (ACS) event. It therefore appears logical to use such approach to individuals without a high risk of ischemic events and in the absence of such during the initial treatment with two antiplatelet agents.

Keywords: acute coronary syndrome, dual antiplatelet therapy, clopidogrel, bleeding, ticagrelor

For citation: Komarov AL. Which patients with myocardial infarction can be prescribed only P2Y12 inhibitor and stop using aspirin? *Atherothrombosis*. 2023;13(2):5–14. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/at2023-011>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Двойная антитромбоцитарная терапия (ДАТТ), включающая аспирин и блокатор P2Y12-рецепторов тромбоцитов, является стандартом для подавляющего большинства больных с острыми коронарными синдромами (ОКС). Принято считать, что оптимальная продолжительность ДАТТ должна составлять 12 мес. независимо от типа ОКС (с подъемом или без подъема сегмента ST) и тактики лечения (тромболизис, ЧКВ или отсутствие реперфузионных вмешательств) [1–3]. Напомним, однако, что в ключевых исследованиях, послуживших основанием для назначения ДАТТ при ОКС, строгого соблюдения этого временного интервала не было. Так, в ранних исследованиях с клопидогрелом – COMMIT/CCS 2 [4], CREDO [5] и CURE [6] продолжительность ДАТТ составляла, соответственно, 1, 12 и 8–9 мес. В более поздних исследованиях TRITON-TIMI 38 [7] и PLATO [8] с празугрелом и тикагрелором запланированный период ДАТТ равнялся, соответственно, 6–15 и 12 мес. Таким образом, предписываемый рекомендациями годичный период ДАТТ представляется в определенной степени условным.

Появление стентов новых поколений, характеризующихся низкой тромбогенностью, способствовало организации исследований, направленных на сокращение периода ДАТТ после процедур ЧКВ. Действительно, даже при коротком ДАТТ < 3 мес. не наблюдалось каких-либо проблем с тромбозами стентов (ТС) [9]. Заметим, что больные в этих исследованиях в целом характеризовались относительно удобной для вмешательства коронарной

анатомией. В то же время в исследованиях и регистрах, изучавших «комплексные» ЧКВ, сокращение ДАТТ оказывалось далеко не так безопасно [10]. Общеизвестно также, что тромботические осложнения (ТО) у больных с ОКС не ограничиваются сосудом, подвергнутым вмешательству. Соответственно, ДАТТ призван противодействовать не только ТС, но и системной активации атеротромботического процесса на протяжении как минимум года после ОКС. Данная точка нашла подтверждение в современных регистрах [11], продемонстрировавших наименьшую частоту повторных ТО у больных с ОКС, подвергнутых ЧКВ и получавших ДАТТ с тикагрелором или празугрелом на протяжении года от момента индексного события.

Все изложенное выше послужило основанием для того, что в рекомендациях начала нынешнего десятилетия [1, 2, 12] сохранилось правило 12-месячной ДАТТ после ОКС, а сокращение этого периода до 3 и даже 1 мес. допускалось «вынужденно» – лишь при высоком риске или недавнем кровотечении либо при потребности в крупной операции, которую нельзя отложить.

ИССЛЕДОВАНИЯ, НАПРАВЛЕННЫЕ НА ОЦЕНКУ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ СОКРАЩЕНИЯ ДАТТ

Внедрение в практику современных принципов лечения ОКС (реваскуляризация миокарда и назначение современных блокаторов P2Y12-рецепторов тромбоцитов) отчетливым образом способствовало уменьшению частоты ТО и выходу на первый план проблемы кровотечений. Так, по данным регистра SWEEDHEART [13], проанализировавшего

исходы лечения 86 736 случаев ОКС за период с 2007 по 2017 г., частота ТО снизилась с 11,6 до 5,7%, а частота кровотечений, в свою очередь, возросла с 2,5 до 4,8%. Важность последних для прогноза больных ОКС трудно переоценить. С одной стороны, крупное кровотечение приводит к анемии и нарушениям гемодинамики, особенно неблагоприятным при компрометированной коронарной циркуляции, а с другой – к вынужденной отмене/ослаблению исходной антитромботической терапии. Этим и объясняется хорошо известная взаимосвязь смертельных исходов с крупными кровотечениями,

произошедшими как во время индексной госпитализации в связи с ОКС, так и после выписки из стационара [14].

Понимание проблемы кровотечений способствовало организации исследований [15–21], специально направленных на оценку эффективности и безопасности раннего (через 1–3 мес.) прекращения ДАТТ. Характеристики ключевых исследований различной продолжительности ДАТТ у больных с ОКС/ЧКВ представлены в *таблице*.

Серии метаанализов исследований, выполненные в течение последних нескольких лет, показали в целом сходные результаты.

ТАБЛИЦА. Сокращение продолжительности двойной антитромбоцитарной терапии после чрескожного коронарного вмешательства у больных с синусовым ритмом: дизайн рандомизированных исследований

TABLE. Shortening the duration of dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention in patients with sinus rhythm: a randomized trial design

Исследование	Больные	Стандартное лечение	«Экспериментальное» лечение
STOPDAPT-2 [15], n = 3 045	Плановые и экстренные ЧКВ (эверолимус на платформе «кобальт – хром») ОКС < 40%	12 мес. ДАТТ аспирин + блокатор P2Y12 (60%/40% – клопидогрел/пра-сугрел)	Монотерапия клопидогрелом через 1 мес.
STOPDAPT-2 ACS [16], n = 3 045	Экстренные ЧКВ (эверолимус на платформе «кобальт – хром») ОКС – 100%	12 мес. ДАТТ аспирин + блокатор P2Y12 (≈50%/50% – клопидогрел/пра-сугрел)	Монотерапия клопидогрелом через 1 мес.
SMART CHOICE [17], n = 2 993	Плановые и экстренные ЧКВ (эверолимус на платформе «кобальт – хром», эверолимус на платформе «платина – хром», биорезор-бируемые стенты, покрытые сиролимусом), ОКС ≈ 60%	12 мес. ДАТТ аспирин + блокатор (77% – клопидогрел)	Монотерапия блокатором P2Y12 (77,6% – клопидогрел) через 3 мес.
GLOBAL LEADERS [18], n = 15 968	Плановые и экстренные ЧКВ	12 мес. ДАТТ, затем 12 мес. аспирин	1 мес. аспирин + тикагрелор, затем 23 мес. тикагрелор
TWILIGHT [19], n = 7 119	ЧКВ + как минимум один клинический ФР (≥65 лет, женщины, повышенный тропонин, сосудистое заболевание, диабет на лечении, ХБП) и один ангиографический ФР (многососудистая ИБС, стент > 30 мм, наличие тромбоза, кальциноза, вмешательство на бифуркации артерии, стволе или проксимальной части передней нисходящей артерии)	12 мес. аспирин + блокатор (тикагрелор)	Переход на монотерапию тикагрелором через 3 мес. после ЧКВ при отсутствии осложнений
TICO [20], n = 3 056	Экстренные ЧКВ (биорезорбируемые стенты, покрытые сиролимусом)	12 мес. аспирин + блокатор (тикагрелор)	Переход на монотерапию тикагрелором через 3 мес.

Примечание. ДАТТ – двойная антитромбоцитарная терапия, ЧКВ – чрескожные коронарные вмешательства, ОКС – острый коронарный синдром, ХБП – хроническая болезнь почек.

У больных, в отношении которых была выбрана стратегия сокращенной ДАТТ, отмечалось снижение частоты кровотечений, отсутствие «компрометации» в отношении ТО, а также тенденция к снижению случаев смерти от всех причин. Один из наиболее показательных метаанализов [22] включил 24 096 больных, подвергнутых ЧКВ (59,9% – в связи с ОКС) и получавших ДАТТ либо монотерапию блокатором P2Y12 (22,2% – клопидогрел и 77% – тикагрелор). Было подсчитано, что для предотвращения одного случая крупного или фатального кровотечения (BARC 3/5) достаточно использовать короткий ДАТТ у 111 больных. Анализ подгрупп, имевших те или иные характеристики высокого тромботического или геморрагического риска, а также получавших разные блокаторы P2Y12, не продемонстрировал каких-либо отклонений от основного метаанализа.

Следует все же обратить внимание на гетерогенность дизайна исследований и различия в антиагрегантах, использовавшихся в качестве монотерапии. Таким образом, резонно дополнительно обсудить ряд вопросов, а именно: какие критерии стоит использовать при оценке риска ишемических и геморрагических событий, какие больные наилучшим образом подходят под «рутинное» сокращение ДАТТ и, наконец, какой блокатор P2Y12 предпочесть при выборе такой стратегии лечения (с учетом доказательной базы речь может идти о выборе между клопидогрелом и тикагрелором).

Мы уже говорили о том, что в качестве критериев высокого коронарного риска традиционно используются ангиографические характеристики, так или иначе отражающие сложность или т. н. комплексность ЧКВ [10]. Это протяженное, многосудистое или бифуркационное стентирование и т. д. Среди больных, включенных в обсуждаемый выше метаанализ, каждый пятый был подвергнут

«комплексной» коронарной реваскуляризации [23]. Относительный риск (ОР) ТО при сокращении ДАТТ не различался в группах «комплексной» и «некомплексной» ЧКВ: ОР 0,87 (95% ДИ: 0,64–1,19) и 0,91 (95% ДИ: 0,76–1,09) соответственно. Снижение риска кровотечений в группах вмешательств разной сложности было тоже практически одинаковым: ОР 0,51 (95% ДИ: 0,31–0,84) и 0,49 (95% CI: 0,37–0,64) соответственно.

ИССЛЕДОВАНИЯ МОНОТЕРАПИИ КЛОПИДОГРЕЛОМ

Подобный анализ исходов в зависимости от характеристик ЧКВ был выполнен и в некоторых исследованиях, характеризовавшихся преимущественным использованием клопидогрела, например MASTER DAPT [21]. В исследовании MASTER DAPT совокупная клиническая польза при отказе от аспирина спустя месяц после стентирования также не зависела от «комплексности» ЧКВ. Исследование, однако, имело ряд особенностей, а именно использование только одного типа стента очень низкой тромбогенности с биорезорбируемым полимерным покрытием сиролимусом, а также частую (>30%) потребность в сопутствующем использовании антикоагулянтов, делающую в большинстве случаев невозможным использование блокатора P2Y12, отличного от клопидогрела.

Касаясь серии других ключевых исследований с превалированием клопидогрела, а именно STOP DAPT2 [15], STOP DAPT2 ACS [16] и SMART CHOICE [17], следует в первую очередь упомянуть, что они были выполнены исключительно на японской или корейской популяциях с использованием совершенно конкретных типов стента. Соответственно, возможность прямой экстраполяции данных этих исследований на рутинную клиническую практику, например Российской Федерации, не вполне очевидна.

Антиагрегантное действие клопидогрела, как известно, слабее, чем у современных блокаторов P2Y12. Кроме того относительно высока вероятность генетически детерминированного ослабленного действия препарата, особенно в азиатских популяциях. Все это внушает определенные опасения для использования клопидогрела в качестве монотерапии у больных высокого тромботического риска. Действительно, по данным STOP DAPT2 ACS [16], включавшего

только больных с ОКС, был отмечен почти двукратный прирост случаев инфаркта миокарда (ИМ) в группе монотерапии клопидогрелом по сравнению со стандартной ДАТТ (1,59% против 0,85%, OR = 1,91; 95% ДИ 1,06–3,44). Обращает также внимание отсутствие положительного влияния на смертность как в упомянутом STOP DAPT2 ACS, так и в метаанализе [24], включавшем дополнительно и исследование SMART CHOICE (рис.).

РИСУНОК. Исследования перехода на монотерапию блокатором P2Y12-рецепторов после инвазивного лечения острого коронарного синдрома
FIGURE. Studies of switching to P2Y12 receptor blocker monotherapy after invasive treatment of acute coronary syndrome

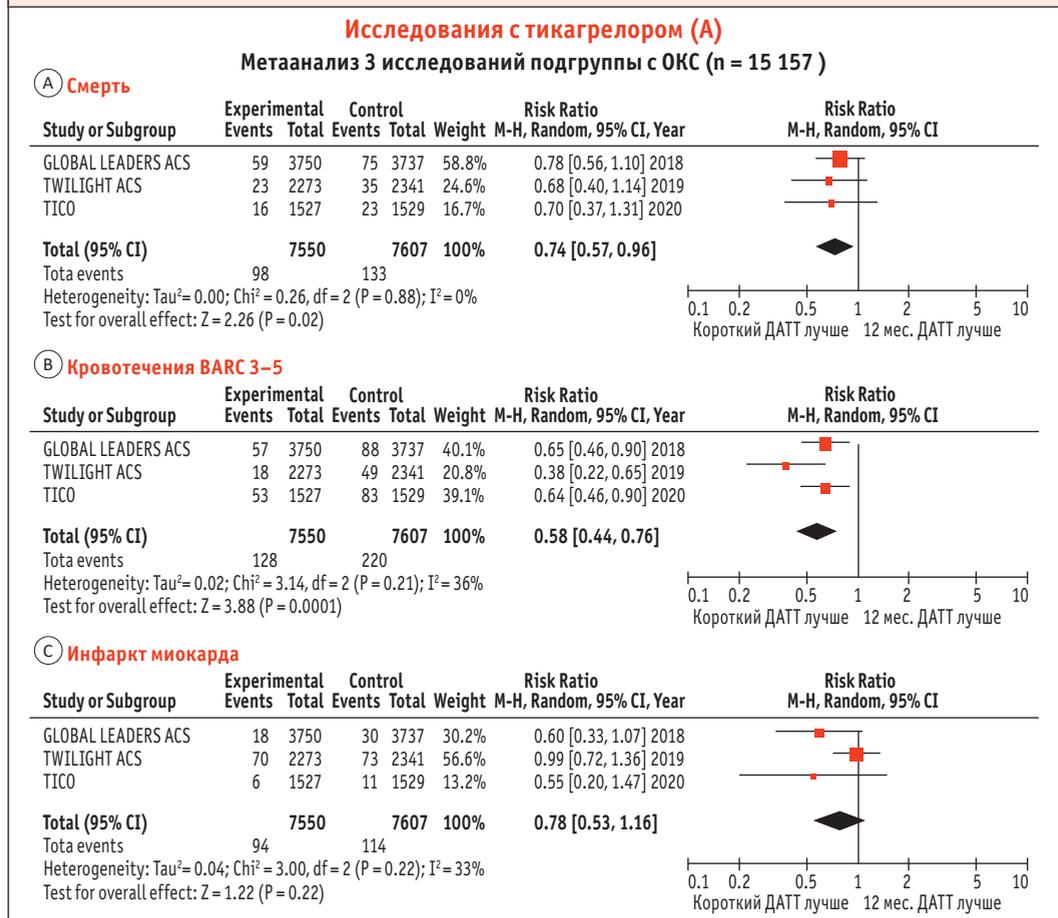
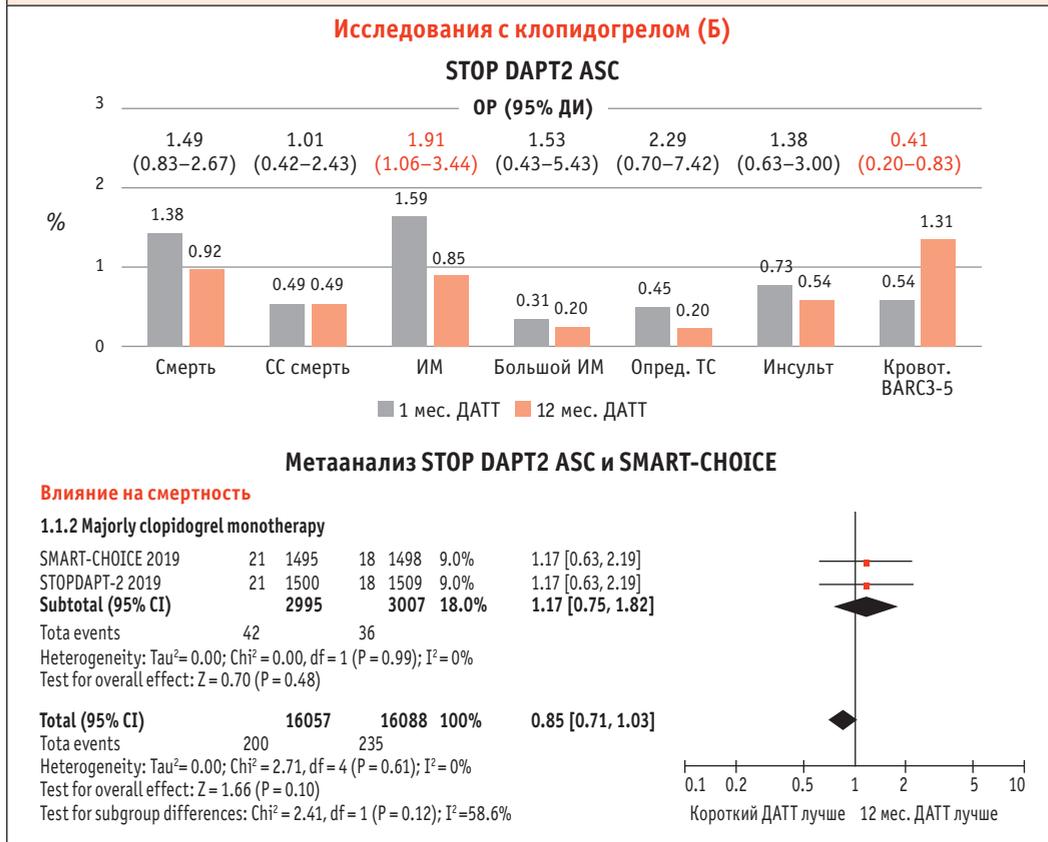


РИСУНОК (окончание). Исследования перехода на монотерапию блокатором P2Y12-рецепторов после инвазивного лечения острого коронарного синдрома
FIGURE (ending). Studies of switching to P2Y12 receptor blocker monotherapy after invasive treatment of acute coronary syndrome



ИССЛЕДОВАНИЯ МОНОТЕРАПИИ ТИКАГРЕЛОРОМ

Монотерапия тикагрелором, не имеющим указанных недостатков, может выглядеть более предпочтительно. Действительно, объединенный анализ трех исследований с тикагрелором (GLOBAL LEADERS, TWILIGHT и TICO), включивший 15 157 больных с ОКС [24], продемонстрировал не только ожидаемое снижение риска кровотечений, но и тенденцию к уменьшению частоты повторных ТО, включая ИМ. Следствием этого явилось достоверное положительное

влияние на смертельные исходы, риск которых уменьшился почти на 15% (OR = 0,74, 95% ДИ 0,57–0,96) (рис.).

С учетом полученных данных разумно далее остановиться конкретно на монотерапии тикагрелором, а именно на исследованиях TWILIGHT и TICO, имевших в отличие от GLOBAL LEADERS простой и понятный дизайн.

В исследовании TICO [19], включившем 3 056 больных с ОКС (36% – ИМпСТ), конечной точкой являлась сумма всех негативных событий, включавших смерть, крупные

кровотечения, ИМ, инсульт, тромбоз стенки и реваскуляризацию целевого сосуда. Расхождение накопительных кривых данных исходов началось спустя три месяца, что совпало с переходом на монотерапию тикагрелором в одной из сравниваемых групп. Анализ компонентов первичной конечной точки показал, что выгода была достигнута прежде всего за счет кровотечений, в т. ч. крупных, частота которых составила 1,7% в группе монотерапии тикагрелором в сравнении с 3,0% при стандартной ДАТТ (ОР = 0,56 (0,34 to 0,91), $p = 0,02$). Ишемических событий было в целом немного, тем не менее обращала внимание тенденция к их меньшей частоте у больных, получавших только тикагрелор в сравнении с ДАТТ: 2,3% против 3,4%, (ОР = 0,69 (0,45 to 1,06), $p = 0,09$).

Еще одно исследование – TWILIGHT [20] было заведомо сфокусировано на больных высокого риска, подвергаемых ЧКВ (кроме ИМпСТ). Для включения больным нужно было иметь сочетание как минимум одного клинического и как минимум одного ангиографического фактора риска (табл.). Первичной конечной точкой были смертельные, крупные и клинически значимые кровотечения (BARC 2–5), частота которых была достоверно ниже в группе монотерапии тикагрелором: 4,0% против 7,1% (ОР = 0,56 (0,45–0,68), $p < 0,001$). Выгода была достигнута в основном за счет кровотечений типа BARC 2, однако крупных и смертельных кровотечений тоже было достоверно меньше: 1,0% против 2,0%, ОР = 0,49 (0,33–0,74).

Мощность исследования TWILIGHT оказалась достаточной для того, чтобы впоследствии выполнить субанализы в категориях больных, имевших различные критерии высокого риска ТО, а именно «комплексную» ЧКВ ($\approx 50\%$ от всех включенных больных) [25], диабет (доля – 36,8%) [26], ХБП (доля – 16,3%) [27] и ОКСбпСТ (доля – 64,8%) [28].

Во всех этих работах были получены сходные результаты, демонстрирующие уменьшение числа кровотечений без ущерба в отношении ТО при ранней отмене аспирина. Эти данные логичным образом объясняют появление в Европейских рекомендациях 2020 г. [12] новой опции перехода на монотерапию тикагрелором спустя 3 мес. после инвазивного лечения ОКС.

В рекомендациях данный вариант относился к больным, не имеющим критериев высокого риска кровотечений, и с формальной точки зрения не мог быть использован в других клинических ситуациях. Сложность, однако, заключается в том, что критерии высокого риска ишемических событий и кровотечений тесно связаны между собой, а шкалы геморрагического риска (например, ARC HBR и PRESICE DAPT) имеют как минимум такую же предсказательную ценность при прогнозировании тромбозов [29].

В ретроспективном анализе результатов TWILIGHT [30] была специально проанализирована когорта больных, имевших критерии высокого риска кровотечений в соответствии с определением Академического консорциума (ARC HBR). Доля таких больных составила 17,2% ($n = 1\,064$). Не вызывает удивления тот факт, что больные высокого геморрагического риска были старше и характеризовались большим бременем факторов (диабета, ХБП, периферического атеросклероза, многосудистого коронарного поражения и т. п.), отражающих тяжесть атеротромботического процесса в целом. Как следствие, и прогноз этих больных (в отношении как ТО, так и кровотечений) оказался хуже, чем остальных участников исследования TWILIGHT. У этих же пациентов была зарегистрирована наибольшая польза при переходе на монотерапию тикагрелором в виде снижения частоты крупных и смертельных кровотечений с 5,0 до 1,6% (ОР = 0,53). Для сравнения,

у больных, не имеющих критериев риска ARC HBR, частота крупных и смертельных кровотечений составила 1,3% против 0,8%. Дополнительно отметим, что в данном, как и в описанных выше субанализах TWILIGHT, не было каких-либо проблем с ТО при переходе на монотерапию тикагрелором.

Завершая обсуждение различных стратегий сокращения (как, впрочем, и любой модификации) ДАТТ, следует напомнить, что все исследования в этой области были выполнены у исходно реваскуляризированных (ЧКВ) больных. Как известно, отсутствие реваскуляризации следует рассматривать в качестве критерия высокого ишемического риска, требующего сохранения (при отсутствии явных противопоказаний) наиболее активных режимов лечения. Применима ли к подобным больным рутинная ранняя отмена аспирина, на сегодняшний момент неизвестно.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на сегодняшний день можно говорить о появлении новой, альтернативной стратегии минимизации кровотечений, предполагающей переход на монотерапию блокатором P2Y12 спустя 3–6 мес. от момента индексного ОКС. Именно эта стратегия

отражена в Европейских рекомендациях по лечению острых коронарных синдромов 2023 г. [3]. Выше мы постарались объяснить точку зрения европейских экспертов, согласно которой ранняя отмена аспирина подходит в целом для различных категорий пациентов (имеющих и не имеющих критерии высокого геморрагического риска). Логично использовать такой подход при отсутствии ТО в период ДАТТ (как это было, например, в исследовании TWILIGHT). Строго говоря, рекомендации [3] предлагают укорочение ДАТТ для больных без высокого риска ишемических событий, кроме того, никак не оговаривается предпочтительный блокатор P2Y12-рецепторов, который следовало бы использовать в виде монотерапии. В настоящем обзоре мы показали, что ограничения, связанные с ишемическим риском, больше применимы, вероятно, к клопидогрелу, чем к тикагрелору. Таким образом, именно тикагрелор может занять универсальную нишу монотерапии блокатором P2Y12 при ранней отмене аспирина у реваскуляризированных больных после ОКС.

Поступила / Received 28.11.2023

Поступила после рецензирования / Revised 12.12.2023

Принята в печать / Accepted 14.12.2023

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Аверков ОВ, Дулляков ДВ, Гиляров МЮ, Новикова НА, Шахнович РМ, Яковлев АН и др. *Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы: клинические рекомендации*. 2020. Режим доступа: https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_OKS_sST-unlocked.pdf.
2. Дулляков ДВ, Затеищikov ДА, Панченко ЕП, Шахнович РМ, Явлов ИС, Яковлев АН и др. *Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы: клинические рекомендации*. 2020. Режим доступа: https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_OKS_bST-unlocked.pdf.
3. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, Barbato E, Berry C, Chieffo A et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes: Developed by the task force on the management of acute coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2023;44(38):3720–3826. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad191>.
4. Chen Z M, Jiang LX, Chen YP, Xie JX, Pan HC, Peto R et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2005;366(9497):1607–1621. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67660-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67660-X).
5. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT 3rd, Fry ET, DeLago A, Wilmer C, Topol EJ; CREDO Investigators. Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288(19):2411–2420. <https://doi.org/10.1001/jama.288.19.2411>.

6. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK et al.; Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events trial (CURE) Investigators. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet*. 2001;358(9281):527–533. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(01\)05701-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(01)05701-4).
7. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007;357:2001–2015. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0706482>.
8. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;361:1045–1057. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0904327>.
9. Mehran R, Cao D, Angiolillo DJ, Bangalore S, Bhatt DL, Ge J et al.; 3- or 1-Month DAPT in Patients at High Bleeding Risk Undergoing Everolimus-Eluting Stent Implantation. *JACC Cardiovasc Interv*. 2021;14(17):1870–1883. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2021.07.016>.
10. Giustino G, Chieffo A, Palmerini T, Valgimigli M, Feres F, Abizaid A et al. Efficacy and Safety of Dual Antiplatelet Therapy After Complex PCI. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(17):1851–1864. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.07.760>.
11. D'Ascenzo F, Bertaina M, Fioravanti F, Bongiovanni F, Raposeiras-Roubin S, Abu-Assi E et al. Long versus short dual antiplatelet therapy in acute coronary syndrome patients treated with prasugrel or ticagrelor and coronary revascularization: Insights from the RENAMI registry. *Eur J Prev Cardiol*. 2020;27(7):696–705. <https://doi.org/10.1177/2047487319836327>.
12. Collet JP, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL et al.; ESC Scientific Document Group. 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>.
13. Simonsson M, Alfredsson J, Szummer K, Jernberg T, Ueda P. Association of Ischemic and Bleeding Events With Mortality Among Patients in Sweden With Recent Acute Myocardial Infarction Receiving Antithrombotic Therapy. *JAMA Netw Open*. 2022;5(8):e2220030. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.20030>.
14. Marquis-Gravel G, Dalgaard F, Jones AD, Likhnygina Y, James SK, Harrington RA et al. Post-Discharge Bleeding and Mortality Following Acute Coronary Syndromes With or Without PCI. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(2):162–171. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.05.031>.
15. Watanabe H, Domei T, Morimoto T, Natsuaki M, Shiomi H, Toyota T, Ohya M et al.; STOPDAPT-2 Investigators. Effect of 1-Month Dual Antiplatelet Therapy Followed by Clopidogrel vs 12-Month Dual Antiplatelet Therapy on Cardiovascular and Bleeding Events in Patients Receiving PCI: The STOPDAPT-2 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;321(24):2414–2427. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.8145>.
16. Watanabe H, Morimoto T, Natsuaki M, Yamamoto K, Obayashi Y, Ogita M et al.; STOPDAPT-2 ACS Investigators. 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>.
17. Hahn JY, Song YB, Oh JH, Chun WJ, Park YH, Jang WJ et al.; SMART-CHOICE Investigators. Effect of P2Y12 Inhibitor Monotherapy vs Dual Antiplatelet Therapy on Cardiovascular Events in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: The SMART-CHOICE Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;321(24):2428–2437. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.8146>.
18. Vranckx P, Valgimigli M, Jüni P, Hamm C, Steg PG, Heg D et al.; GLOBAL LEADERS Investigators. Ticagrelor plus aspirin for 1 month, followed by ticagrelor monotherapy for 23 months vs aspirin plus clopidogrel or ticagrelor for 12 months, followed by aspirin monotherapy for 12 months after implantation of a drug-eluting stent: a multicentre, open-label, randomised superiority trial. *Lancet*. 2018;392(10151):940–949. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31858-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31858-0).
19. Mehran R, Baber U, Sharma SK, Cohen DJ, Angiolillo DJ, 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>.
20. Kim BK, Hong SJ, Cho YH, Yun KH, Kim YH, Suh Y et al.; TICO Investigators. Effect of Ticagrelor Monotherapy vs Ticagrelor With Aspirin on Major Bleeding and Cardiovascular Events in Patients With Acute Coronary Syndrome: The TICO Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020;323(23):2407–2416. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.7580>.
21. Landi A, Heg D, Frigoli E, Vranckx P, Windecker S, Siegrist P et al. Abbreviated or Standard Antiplatelet Therapy in HBR Patients: Final 15-Month Results of the MASTER-DAPT Trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2023;16(7):798–812. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2023.01.366>.

22. Valgimigli M, Gragnano F, Branca M, Franzone A, Baber U, Jang Y et al. P2Y12 inhibitor monotherapy or dual antiplatelet therapy after coronary revascularisation: individual patient level meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2021;373:n1332. <https://doi.org/10.1136/bmj.n1332>.
23. Gragnano F, Mehran R, Branca M, Franzone A, Baber U, Jang Y et al. P2Y12 Inhibitor Monotherapy or Dual Antiplatelet Therapy After Complex Percutaneous Coronary Interventions. *J Am Coll Cardiol*. 2023;81(6):537–552. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.11.041>.
24. Hong SJ, Ahn CM, Kim JS, Kim BK, Ko YG, 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>.
25. Santos-Gallego CG, Badimon J. Duration of antiplatelet therapy after complex PCI in the TWILIGHT-COMPLEX trial: the Goldilocks dilemma. *Cardiovasc Res*. 2020;116(8):e93–e95. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa135>.
26. Angiolillo DJ, Baber U, Mehran R. Ticagrelor monotherapy in patients with diabetes mellitus undergoing percutaneous coronary interventions: insights from the TWILIGHT trial. *Cardiovasc Res*. 2020;116(7):e70–e72. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa120>.
27. Stefanini GG, Briguori C, Cao D, Baber U, Sartori S, Zhang Z et al. Ticagrelor monotherapy in patients with chronic kidney disease undergoing percutaneous coronary intervention: TWILIGHT-CKD. *Eur Heart J*. 2021;42(45):4683–4693. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab533>.
28. Baber U, Dangas G, Angiolillo DJ, Cohen DJ, Sharma SK, Nicolas J et al. Ticagrelor alone vs. ticagrelor plus aspirin following percutaneous coronary intervention in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: TWILIGHT-ACS. *Eur Heart J*. 2020;41(37):3533–3545. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa670>.
29. Ueki Y, Karagiannis A, Zanchin C, Zanchin T, Stortecky S, Koskinas KC et al. Validation of High-Risk Features for Stent-Related Ischemic Events as Endorsed by the 2017 DAPT Guidelines. *JACC Cardiovasc Interv*. 2019;12(9):820–830. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2018.12.005>.
30. Escaned J, Cao D, Baber U, Nicolas J, Sartori S, Zhang Z et al. Ticagrelor monotherapy in patients at high bleeding risk undergoing percutaneous coronary intervention: TWILIGHT-HBR. *Eur Heart J*. 2021;42(45):4624–4634. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab702>.

Информация об авторе:

Комаров Андрей Леонидович, д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела клинических проблем атеротромбоза, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова; 121552, Россия, Москва, ул. Академика Чазова, д. 15; andrkomarov@mail.ru

Information about the author:

Andrey L. Komarov, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher 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; andrkomarov@mail.ru



Оригинальная статья / Original article

Чувствительность к клопидогрелу и исходы длительной двойной антитромбоцитарной терапии у пациентов с мультифокальным атеросклерозом

М.Б. Хакимова^{1,2}, mariakhakimova.fbmsu@gmail.com, А.Л. Комаров¹, А.Б. Добровольский¹, Е.В. Титаева¹, В.В. Кадочникова², Д.Д. Абрамов², Е.П. Панченко¹

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

² Государственный научный центр «Институт иммунологии»; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24

Резюме

Введение. Пациентам, подвергаемым плановой реваскуляризации миокарда, требуются 6 мес. двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТТ), включающей аспирин и клопидогрел. У пациентов с мультифокальным атеросклеротическим поражением (МФА) может быть разумным продление ДАТТ. Дополнительный учет лабораторных показателей, отражающих чувствительность к клопидогрелу, может быть полезен при оценке эффективности и безопасности длительной ДАТТ.

Цель. Определить значимость лабораторных показателей, отражающих чувствительность к клопидогрелу, в оценке прогноза пациентов с МФА, получающих длительную ДАТТ после реваскуляризации миокарда.

Материалы и методы. 128 пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и МФА из проспективного Регистра антитромботической терапии (REGATA-1), ClinicalTrials NCT04347200. Условием отбора являлось выполнение плановой реваскуляризации миокарда, запланированный прием ДАТТ в течение не менее года и дополнительное определение чувствительности к клопидогрелу – остаточной реактивности тромбоцитов (ОРТ) и полиморфизмов гена *CYP2C19**. Проанализированы тромботические осложнения (ТО) в любых сосудистых бассейнах и геморрагические осложнения (ГО) (BARC 2–5).

Результаты. Медиана ДАТТ составила 380 дней, ИКР (346, 447). Частота ТО и ГО (большинство – BARC 2) составила 9,9 и 4,4 случая на 100 пациенто-лет. Связи ТО с уровнем ОРТ и фармакогенетическими показателями не было. У носителей аллелей *CYP2C19**17 имела тенденция к более высокой частоте ГО по сравнению с носителями «дикого» генотипа (63 против 29%, $p = 0,05$). Частота ГО у больных с ОРТ < 147 PRU (два нижних квантиля) была выше по сравнению с частотой ГО в 3 верхних квантилях распределения: 12 против 3%, $p = 0,041$. ОРТ утратила значимость в многофакторном анализе, а независимым лабораторным предиктором ГО оказалось носительство аллелей *CYP2C19**17 (ОР 4,8).

Заключение. У пациентов с МФА, являющихся кандидатами для длительной ДАТТ после реваскуляризации миокарда, можно обсуждать возможность дополнительной фармакогенетической оценки действия клопидогрела (аллельные варианты *CYP2C19**17) с целью прогнозирования кровотечений.

Ключевые слова: остаточная реактивность тромбоцитов, кровотечения, полиморфизм гена *CYP2C19*, плановая реваскуляризация миокарда

Для цитирования: Хакимова МБ, Комаров АЛ, Добровольский АБ, Титаева ЕВ, Кадочникова ВВ, Абрамов ДД, Панченко ЕП.

Чувствительность к клопидогрелу и исходы длительной двойной антитромбоцитарной терапии у пациентов с мультифокальным атеросклерозом. *Атеротромбоз*. 2023;13(2):16–27. <https://doi.org/10.21518/at2023-009>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Sensitivity to clopidogrel and outcomes of long-term dual antiplatelet therapy in patients with multifocal atherosclerosis

Mariia B. Khakimova^{1,2}, mariakhakimova.fbmsu@gmail.com, Andrey L. Komarov¹, Anatoly B. Dobrovolsky¹, Elena V. Titaeva¹, Vladislava V. Kadochnikova², Dmitry D. Abramov², Elizaveta P. Panchenko¹

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

² National Research Center – Institute of Immunology; 24, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia

Abstract

Introduction. Patients undergoing elective myocardial revascularization require 6 months of dual antiplatelet therapy (DAPT), including aspirin and clopidogrel. In patients with multifocal atherosclerotic lesion (MFA), it may be reasonable to extend the DAPT. Additional consideration of laboratory parameters, which reflect sensitivity to clopidogrel, may be useful in assessing the effectiveness and safety of prolongation DAPT.

Aim. To determine the significance of laboratory parameters reflecting sensitivity to clopidogrel in assessing the prognosis of patients with MFA receiving long-term DAPT after myocardial revascularization.

Materials and methods. 128 patients with coronary artery disease (CAD) and MFA were included from the prospective register of antithrombotic therapy (REGATTA-1), ClinicalTrials NCT04347200. Inclusion criteria were elective myocardial revascularization, the use of DAPT planned for at least one year and additional determination sensitivity to clopidogrel – residual platelet reactivity and polymorphisms of the *CYP2C19** gene. Thrombotic events (TO) in any vascular beds and hemorrhagic complications (GO) (BARC 2–5).

Results. The median of DAPT was 380 days, IQR (346. 447). The total incidence of thrombotic events and hemorrhagic complications (the majority – BARC 2) were 9.9 and 4.4 cases per 100 patient-years. The frequency of bleeding events was 4.4 cases per 100 patient-years. There was no association of TO with the PRU and pharmacogenetic parameters. *CYP2C19**17 allele carriers tended to have a higher frequency of GO rates compared to wild genotype carriers (63% versus 29%, $p = 0.05$). The frequency of GO in patients with PRU 147 (two lower quintiles) was higher compared with the frequency of GO in the three upper quintiles of the distribution: 12% vs. 3%, $p = 0.041$. PRU lost significance in multivariate analysis and an independent laboratory predictor of GO was the carriage of *CYP2C19**17 alleles (HR 4.8).

Conclusion. In patients with MFA who are candidates for long-term DAPT after myocardial revascularization, an additional pharmacogenetic assessment of the effect of clopidogrel (allelic variants of *CYP2C19**17) can be discussed in order to predict bleeding.

Keywords: residual platelet reactivity, bleeding, *CYP2C19* gene polymorphism, elective myocardial revascularization

For citation: Khakimova MB, Komarov AL, Dobrovolsky AB, Titavaeva EV, Kadochnikova VV, Abramov DD, Panchenko EP. Sensitivity to clopidogrel and outcomes of long-term dual antiplatelet therapy in patients with multifocal atherosclerosis. *Atherothrombosis*. 2023;13(2):16–27. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/at2023-009>.

Conflict of interest: the authors declare that there is no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Двойная антитромбоцитарная терапия (ДАТТ), включающая аспирин и клопидогрел, является общепринятой для пациентов, подвергаемых плановым чрескожным коронарным вмешательствам (ЧКВ) [1]. Такая же стратегия ДАТТ допускается после плановой реваскуляризации миокарда с помощью коронарного шунтирования [2]. Как известно, обязательная продолжительность ДАТТ обычно ограничивается 6–12 мес. после процедуры коронарной реваскуляризации. Однако у больных с высокой вероятностью ишемических событий разумно назначение длительной многокомпонентной антитромботической терапии, в составе которой допустимо использование в том числе и аспирина с клопидогрелом. По сути, для больных, подвергаемых плановой реваскуляризации, речь может идти о продлении стандартной ДАТТ.

Выбор потенциальных кандидатов для длительного антитромботического лечения предусматривает одновременную оценку как ишемических, так и геморрагических

рисков. Наиболее очевидным и часто встречающимся показанием является наличие мультифокального атеросклероза (МФА) – многососудистой ишемической болезни сердца (ИБС) в сочетании с поражением периферических артерий [3]. Действительно, суммарная частота ишемических событий в различных сосудистых бассейнах у лиц с МФА достигает 10% в год, что сопоставимо с таковой после недавнего инфаркта и/или инсульта. Еще одно условие для продления терапии связано с безопасностью, а именно – с хорошей переносимостью и отсутствием кровотечений в период первых 6–12 мес. ДАТТ.

Не вызывает сомнений рациональность подобного выбора стратегии лечения, основанного на простых и хорошо понятных любому практическому врачу клинических факторах. В то же время есть основание считать, что стратификация риска может быть оптимизирована путем дополнительного учета тех или иных лабораторных маркеров. Применительно к многокомпонентной антитромботической терапии,

речь может идти о лабораторной оценке действия лишь одного из препаратов – клопидогрела, поскольку он характеризуется сложным метаболизмом и высокой вариабельностью антитромбоцитарного действия. Действительно, сниженная чувствительность к клопидогрелу, определяемая с помощью генетического тестирования и/или оценки остаточной реактивности тромбоцитов (ОРТ) может ассоциироваться с увеличением риска тромбозов. Напротив, избыточное подавление реактивности тромбоцитов является фактором риска кровотечений [4].

Все изложенное выше определило цель данного исследования, направленного на определение значимости лабораторных показателей, отражающих чувствительность к клопидогрелу, в оценке прогноза больных с МФА, получающих длительную двойную антитромбоцитарную терапию после реваскуляризации миокарда.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Критерии отбора пациентов

Исследование основано на данных одноцентрового когортного проспективного Регистра антитромботической терапии РЕГАТА-1, ClinicalTrials NCT04347200, созданного на базе Национального медицинского исследовательского центра кардиологии имени Е.И. Чазова, и соответствует основным этическим принципам проведения медицинских исследований согласно Хельсинкской декларации по правам человека. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в регистре, протокол регистра был одобрен локальным этическим комитетом. Среди участников регистра были отобраны больные, получавшие ДАТТ в течение как минимум 12 мес. после многососудистой ЧКВ или коронарного шунтирования и имевшие дополнительный

фактор риска в виде атеросклеротического поражения как минимум одного периферического сосудистого бассейна. У этих пациентов были дополнительно изучены лабораторные показатели, характеризующие действие клопидогрела, – остаточная реактивность тромбоцитов и носительство полиморфных аллелей генов *CYP2C19**.

Исследование остаточной реактивности тромбоцитов

Определение ОРТ с помощью метода VerifyNow_{P₂Y₁₂} было выполнено на фоне терапии клопидогрелом не менее чем через 6–12 мес. после плановой реваскуляризации миокарда. Взятие крови для исследования проводилось из периферической вены в вакутейнеры объемом 5 мл, содержащие 3,2% цитрат натрия. Для уменьшения влияния процедуры забора крови на значение ОРТ измерение проводилось как минимум через 30 мин. после взятия цельного образца крови. Для анализа с помощью турбидиметрической оптической детекции в тест-картриджах на приборе VerifyNow_{P₂Y₁₂} (Accumetrics, San Diego CA USA) было отобрано по 2 мл крови. Каждый картридж был оснащен двумя тест-камерами: в первой находился агонист АДФ/антагонист простагландин E₁-рецепторов, во второй камере – агонист тромбоцитарных рецепторов для получения максимальных значений агрегации тромбоцитов. Степень ингибирования тромбоцитов была получена методом сопоставления значений в контрольной кювете (базовое значение картриджа, base) с полученным экспериментальным образцом. ОРТ к АДФ выражалась в условных единицах реактивности – PRU (platelet reactivity units). Исследование показателей системы гемостаза было выполнено в Отделе клинических проблем атеротромбоза ФГБУ НМИЦ кардиологии имени Е.И. Чазова МЗ РФ.

Исследование генетического полиморфизма аллелей *CYP2C19**

Для исследования генотипов пациентов был использован стандартный метод полимеразной цепной реакции (ПЦР), выполненный на автоматическом многофункциональном амплификаторе ДТпрайм. Определение замен одиночных нуклеотидов *CYP2C19*: 681 G>A (*2), *CYP2C19*: 636 G>A (*3), *CYP2C19*:806 C>T (*17) проводили методом анализа кривых плавления в режиме реального времени. С целью профилактики неспецифического отжига праймеров применяли комплекс Taq-полимеразы и специфических антител, запускающий реакцию ПЦР при температуре около 65 °С. Для повышения вероятности получения достоверного результата в ходе эксперимента каждая проба была проанализирована как минимум в течение двух измерений. Для сравнительных измерений применяли метод автоматического секвенирования ДНК по Сэнгеру (Applied Biosystems, США) с использованием 5 образцов каждого генотипа для исследуемых полиморфизмов. Исследование полиморфизмов генов, контролирующих обмен клопидогрела (*CYP2C19* *1, *2, *3, *17), было выполнено в лаборатории №31 ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России.

Минимальный запланированный период приема ДАТТ составил 1 год, на усмотрение лечащего врача допускалось продление ДАТТ свыше указанного срока. У всех пациентов проанализированы прогноз-определяющие исходы, а именно сумма всех тромботических осложнений (ТО) и геморрагических осложнений (ГО) (BARC 2–5).

ТО определяли как сумму следующих событий: сердечно-сосудистой смерти, инфаркт миокарда (ИМ) с подъемом и без подъема сегмента ST, ишемического инсульта (ИИ), транзиторной ишемической атаки (ТИА), тромбоэмболии легочной

артерии (ТЭЛА), тромбоза периферических артерий, а также случаев усугубления клинической картины ишемии, определяющей потребность в проведении внеплановой ангиографии / реваскуляризации пораженного артериального бассейна.

ГО включали все случаи больших и клинически значимых кровотечений, определенных в соответствии с классификацией академического исследовательского консорциума (BARC 2–5).

Статистика

При статистической обработке использовался пакет программы MedCalc 20.0 (MedCalc Software Ltd, Ostende, Belgium). Для определения нормальности распределения количественных переменных использовался тест Шапиро – Уилка. При сравнении непрерывных переменных с нормальным распределением применялся t-тест для 2 несвязанных выборок, и значения переменных представлялись как среднее и стандартное отклонение ($M \pm SD$). Количественные переменные, отличающиеся от нормального распределения, были представлены в виде медиан (Me) с указанием интерквартильного размаха (Q25–Q75) распределения. Для выбора отрезного значения количественного показателя использовался квинтильный анализ. Для выявления предикторов неоптимального подавления ОРТ использовался анализ в модели бинарной логистической регрессии с представлением вероятности (p), отношения шансов (ОШ) и доверительного интервала (ДИ) для каждого из показателей.

Для построения многофакторной модели из комбинации отрезного значения ОРТ с клиническими факторами риска тромботических осложнений была использована регрессионная модель пропорциональных рисков Кокса. Многофакторный анализ выполнялся методом пошагового включения

переменных. Были включены переменные со значением критерия статистической значимости по результатам однофакторного анализа $<0,05$. Для каждого показателя модели приведены отношения рисков (ОР) и их 95%-ные доверительные интервалы (ДИ).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование было включено 128 пациентов, из них 81% мужского пола, средний возраст составил 66 (58; 71) лет. Клиническая характеристика обследованных пациентов представлена в *табл. 1*.

Медиана ДАТТ составила 380 дней (ИКР (346; 447) дней). Суммарная частота тромботических осложнений составила 9,9 случая ТО на 100 пациенто-лет. Частота ГО составила 4,4 случая на 100 пациенто-лет (большинство – BARC 2). За все время наблюдения не было зарегистрировано ни одного фатального или жизнеугрожающего кровотечения.

Полиморфизм аллелей гена *CYP2C19*, кодирующего фермент, определяющий скорость биотрансформации клопидогрела в печени

У всех пациентов, включенных в исследование, были определены полиморфные варианты гена, связанного с обменом клопидогрела (*1, *2, *3, *17). Частота полиморфных аллелей составила около 30%, что сопоставимо с популяционными данными. В исследуемых образцах не были обнаружены аллели гомозиготного типа по представленным вариантам *CYP2C19**. Частота ТО среди пациентов с аллелями ослабленного метаболизма препарата (*CYP2C19**2 и *3) не отличалась от таковой среди лиц без нарушения метаболизма, таким образом, носительство полиморфных аллелей ослабленного метаболизма не имело прогностической ценности в отношении развития

ТАБЛИЦА 1. Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование
TABLE 1. Clinical characteristics of patients included in the study

Показатель	Все пациенты (n = 128)
Пол: мужчины / женщины, n (%)	104 (81) / 24 (19)
Возраст, Med (ИКР 25%; 75%)	66 (58; 71)
Сахарный диабет, n (%)	38 (29)
Курение, n (%)	53 (41)
ИМТ ≥ 30 кг/м ² , n (%)	57 (44)
Артериальная гипертензия, n (%)	112 (87)
Хроническая болезнь почек (СКФ <60 мл/мин), n (%)	21 (16)
Инфаркт миокарда более года назад, n (%)	74 (57)
ХСН с ФВ $<50\%$, n (%)	28 (22)
Реваскуляризация миокарда: • коронарное шунтирование меньше 6–12 мес. назад, n (%) • чрескожное коронарное вмешательство меньше 6–12 мес. назад, n (%)	35 (27) 93 (73)
ИИ и/или ТИА в анамнезе, n (%)	5 (4)
Реваскуляризация периферических артерий в анамнезе, n (%)	16 (13)
Атеросклеротическое поражение артерий нижних конечностей, n (%)	55 (43)
Атеросклеротическое поражение брахиоцефальных артерий, n (%)	115(90)
Аневризма брюшного отдела аорты, n (%)	14(11)
Перемещающаяся хромата IIA–IIB класс, n (%)	40(31)

Примечание. М \pm SD – медиана \pm стандартное отклонение, ДАТТ – двойная антитромбоцитарная терапия, ИИ – ишемический инсульт, ИМТ – индекс массы тела, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ТИА – транзиторная ишемическая атака, ФВ – фракция выброса, ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

ТО (*табл. 2*). Напротив, у лиц с ускоренным метаболизмом клопидогрела (*CYP2C19**17) имелась тенденция к более высокой частоте ГО по сравнению с больными, являвшимися носителями «дикого» генотипа *CYP2C19**1/1.

ТАБЛИЦА 2. Носительство полиморфизмов цитохрома CYP2C19*1, *2, *3, *17 среди 128 пациентов со стабильной ИБС и МФА**TABLE 2. Carriage of cytochrome CYP2C19 polymorphisms *1, *2, *3, *17 among 128 patients with stable CAD and MFA**

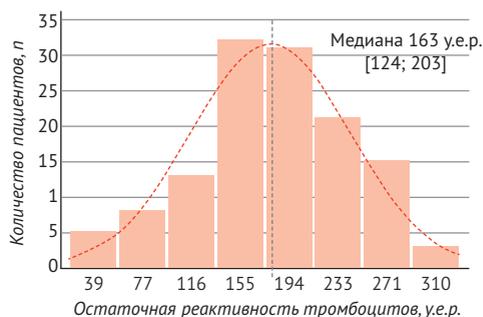
	Всего, n = 128 (%)	Тромботические осложнения			Геморрагические осложнения		
		ТО(+) (n = 16)	ТО(-) (n = 112)	p	ГО(+) (n = 8)	ГО(-) (n = 120)	p
CYP2C19*1/*1 (достаточный метаболизм), n (%)	51 (40%)	7 (44%)	44 (39%)	0,42	1 (13%)	50 (42%)	0,1
CYP2C19*1/*2, *1/*3 (ослабленный метаболизм), n (%)	27 (21%)	4 (25%)	23 (21%)	0,7	2 (25%)	25 (21%)	0,79
CYP2C19*1/*17 (усиленный метаболизм), n (%)	40 (31%)	3 (19%)	37 (33%)	0,39	5 (63%)	35 (29%)	0,05
CYP2C19*2/*17, *3/*17 (смешанный тип)	9 (7%)	0	9 (8%)	0,27	0	9 (7%)	0,42

Остаточная реактивность тромбоцитов у пациентов, получающих двойную антитромбоцитарную терапию

ОРТ также была определена у всех пациентов в настоящей выборке. Распределение не является нормальным согласно критерию Шапиро – Уилка ($W = 0,98$; $p = 0,14$). Медиана распределения составила 163 PRU, ИКР (124; 203). Из данной когорты 28 человек получали оригинальный препарат (медиана ОРТ составила 156 PRU (118; 188)), оставшиеся – дженерик (медиана ОРТ – 165 PRU (125; 205)). Достоверных различий по уровню ОРТ между дженериком и оригинальной субстанцией получено не было.

Для поиска отрезного значения, определяющего связь уровня остаточной реактивности тромбоцитов с исходами, был выполнен квинтильный анализ, результаты которого представлены совместно с гистограммой распределения на рисунке.

Как видно, частота ГО у пациентов, имевших ОРТ < 147 PRU (два нижних квинтиля распределения), была выше по сравнению с частотой ГО в 3 верхних квинтилях распределения: 12 против 3%, $p = 0,041$. Также имелась тенденция к увеличению частоты ТО у пациентов, имевших

РИСУНОК. Частотная гистограмма распределения абсолютных значений остаточной реактивности тромбоцитов и квинтильный анализ для прогноз-ассоциированных исходов у пациентов с ИБС и МФА (n = 128)**FIGURE. Frequency histogram of the distribution of absolute values of platelet reactivity units and quintile analysis for prognosis-associated outcomes in patients with CAD and MFA (n = 128)**

ОРТ	Квинтили распределения			p
	Q1-Q2 1-147	Q3 148-178	Q4-Q5 179-298	
ТО, n (%)	6 (12)	1 (4)	9 (18)	$\sum Q1-3$ VS $\sum Q4-5$: 9% vs. 18% $p = 0,132$
ГО, n (%)	6 (12)	0	2 (4)	$\sum Q1-2$ VS $\sum Q3-5$: 12% vs. 3% $p = 0,041$

Примечание. ОРТ – остаточная реактивность тромбоцитов, ТО – тромботические осложнения, ГО – геморрагические осложнения, у.е.р. – условные единицы реактивности.

ОПТ ≥ 178 у.е.р. (два верхних квинтиля), по сравнению с частотой ТО в 3 нижних квинтилях, не достигшая, однако, статистической значимости.

Таким образом, можно полагать, что у обследованных пациентов с ИБС и МФА, получавших АСК + клопидогрел, оптимальным «терапевтическим диапазоном» значений ОПТ является $178 > \text{PRU} > 147$. Пациенты, имевшие уровень ОПТ в пределах указанного диапазона, характеризовались наименьшей частотой любых прогноз-определяющих негативных исходов.

Поиск предикторов геморрагических осложнений у пациентов с ишемической болезнью сердца и мультифокальным атеросклерозом

Как видно, результаты фармакогенетического анализа и определения ОПТ позволили прогнозировать в первую очередь развитие кровотечений, нежели чем ишемических событий. Прогностическая ценность указанных лабораторных маркеров требовала дальнейшего подтверждения в рамках многофакторного анализа, включавшего также и клинические факторы риска.

На первом этапе нами был предпринят поиск показателей, связанных с низкими значениями ОПТ (<147 PRU). В модель бинарной логистической регрессии были введены генетические показатели (*CYP2C19*17* и **2/3*), а также клинические факторы, ассоциируемые с кровотечениями по данным валидированных шкал риска (мы использовали хорошо известную шкалу оценки риска кровотечений Академического исследовательского консорциума, ARC-HBR) [5].

Оказалось, что наличие анемии, хронической болезни почек, низкой массы тела, а также пожилого возраста статистически значимо связано с низкой ОПТ. Носительство полиморфизмов ускоренной биотрансформации

клопидогрела (*CYP2C19*17*) достоверно ассоциировалось с низкой ОПТ. Напротив, носительство полиморфизмов ослабленной функции изофермента *CYP2C19*2/*3* было связано с высокими значениями ОПТ (табл. 3).

Для поиска независимых предикторов кровотечений была использована модель пропорциональных рисков Кокса. В многофакторный анализ была включена «низкая» ОПТ, а также генетические и клинические показатели, продемонстрировавшие связь с низким уровнем ОПТ. Как видно, ОПТ утратила самостоятельное прогностическое значение, а независимыми предикторами кровотечений оказались низкая масса тела (ИМТ менее 24 кг/м^2) и носительство полиморфных аллелей *CYP2C19*17* без **2/3*, обуславливающих ускоренный метаболизм препарата в печени. Результаты многофакторного анализа представлены в табл. 4. Статистическая мощность модели составила $\chi^2 = 9,5$, $p = 0,008$.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее исследование были включены пациенты с ИБС и МФА, подвергнутые реваскуляризации миокарда и получавшие исходную терапию аспирином и клопидогрелем. Отобранные для анализа больные имели сопутствующий атеросклероз периферических артерий и многососудистую ИБС и, таким образом, являлись потенциальными на продление ДАТТ свыше стандартных 6 мес. Такая тактика с одной стороны призвана уменьшить число ишемических событий, а с другой – потенциально опасна в отношении кровотечений. Учитывая неоптимальность клинических шкал риска в отношении предсказательной точности определения риска наступления прогноз-определяющих исходов, можно обсуждать целесообразность дополнительного использования лабораторных

ТАБЛИЦА 3. Клинические факторы риска и генетические показатели, оказывающие влияние на уровень остаточной реактивности тромбоцитов (однофакторный анализ), n = 128
TABLE 3. Clinical risk factors and genetic parameters affecting platelet residual reactivity (univariate analysis), n = 128

Фактор риска	Уровень OPT		ОШ, ДИ	P
	>147 PRU, n = 75	≤147 PRU, n = 53		
CYP2C19*17	21 (28%)	19 (36%)	1,4 (0,6–3)	0,04
CYP2C19*2/3	6 (8%)	21 (40%)	0,32 (0,11–0,86)	0,02
Возраст >65 лет	45 (60%)	26 (49%)	0,6 (0,3–1,2)	0,18
Хроническая болезнь почек с СКФ ≤60 мл/мин	9 (12%)	12 (23%)	2,1 (0,8–5,4)	0,12
Индекс массы тела <24 кг/м ²	7 (9%)	12 (23%)	2,8 (1,0–7,6)	0,046
Гемоглобин менее 11 г/дл	1 (1,3%)	8 (15%)	13 (1,6–26,1)	0,01
Диабет	24 (32%)	14 (26%)	0,7 (0,3–1,6)	0,4
Курение	32 (43%)	21 (40%)	0,8 (0,4–1,7)	0,7
Хроническая сердечная недостаточность с фракцией выброса менее 60%	16 (21%)	12 (23%)	1,1 (0,4–2,5)	0,89
Периферический атеросклероз (2 сосудистых бассейна и более)	30 (40%)	20 (38%)	0,9 (0,4–1,8)	0,74
Эрозивно-язвенное поражение желудочно-кишечного тракта	32 (43%)	18 (34%)	0,7 (0,3–1,4)	0,29

Примечание. PRU – условные единицы реактивности, ДИ – доверительный интервал, OPT – остаточная реактивность тромбоцитов, ОШ – отношения шансов.

ТАБЛИЦА 4. Независимые предикторы ГО у пациентов с ИБС с МФА, подвергнутых плановой реваскуляризации миокарда (модель пропорциональных рисков Кокса) (n = 128)
TABLE 4. Independent predictors of bleeding events in CAD patients with MFA undergoing planned myocardial revascularization (Cox proportional hazards model) (n = 128)

Клинические и лабораторные факторы риска ГО	ОР	ДИ	p
Индекс массы тела менее 24 кг/м ²	8,6	1,85–40,6	0,0061
Полиморфизм аллелей CYP2C19*17 без *2/3 (усиленный)	4,8	1,1–22,2	0,0458
OPT <147 PRU	Переменные не вошли в многофакторную модель		
Гемоглобин <11 г/дл			
Периферический атеросклероз			
ХБП с СКФ менее 60 мл/мин			

показателей, отражающих действие клопидогрела (OPT и фармакогенетика) [6, 7]. Функциональное и фармакогенетическое тестирование изучены прежде всего у больных острым коронарным синдромом (ОКС), подвергаемых процедурам реваскуляризации [8, 9]. У обсуждаемой категории пациентов с МФА, нуждающихся в длительной ДАТТ, лабораторная оценка действия клопидогрела не проводилась.

В целом частота зарегистрированных событий была относительно невелика, что закономерно снижало статистическую мощность выполняемых нами расчетов. Тем не менее нам удалось выделить оптимальный «терапевтический» диапазон OPT (147 < PRU < 178), характеризовавшийся минимальным числом как ТО, так и ГО. Результаты наиболее известных исследований прошлого десятилетия, изучавших

отрезные границы функциональных тестов, оказались весьма разноречивыми [10–13]. Принятый в настоящее время терапевтический диапазон ОРТ составляет $85 < PRU < 208$ и отличается от полученных нами значений. Данный факт еще раз указывает на вариабельность результатов функционального тестирования и сложность их использования как прогностического маркера у пациентов в рамках вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений.

При отдельном анализе ТО обращало внимание отсутствие достоверной взаимосвязи между данными событиями и лабораторными показателями, которые могли бы свидетельствовать об «ослаблении» клопидогрела (высокая ОРТ и/или носительство аллелей ослабленного метаболизма *CYP2C19**). Напомним, что в ключевых исследованиях прошлых лет, послуживших толчком для внедрения функционального и/или фармакогенетического тестирования, обращали внимание именно на тромботические осложнения, развитие которых во многом относили к неполноценному действию клопидогрела. Подчеркнем, что в этих относительно старых исследованиях речь шла прежде всего о больных, подвергаемых неотложным ЧКВ [14–16]. В нашей работе, напротив, включались больные со стабильными проявлениями ИБС, которым выполнялась имплантация исключительно стентов новых конструкций, характеризующихся низкой тромбогенностью. Именно этим можно объяснить относительно невысокую частоту зарегистрированных ТО и отсутствие каких-либо негативных ассоциаций с потенциально плохим обменом клопидогрела.

По нашим данным, как ОРТ, так и фармакогенетика наилучшим образом предсказывали развитие ГО. Большинство

кровоотечений относились к BARC 2, тем не менее, факт развития даже таких кровоотечений потенциально мог снижать приверженность пациентов к терапии. Низкий уровень ОРТ логично ассоциировался с носительством аллелей ускоренного метаболизма клопидогрела (*CYP2C19*17*), а также с клиническими факторами риска, традиционно связанными с кровоотечением (анемией, хронической болезнью почек, низкой массой тела) [17, 18]. В многофакторной модели пропорциональных рисков Кокса, учитывающей функциональные, фармакогенетические и клинические показатели, значимым прогностическим маркером, существенно увеличивающим риски кровоотечений (в 5 раз), оказалась не низкая ОРТ, а носительство хотя бы одного полиморфного аллеля *CYP2C19*17*. Подобные нашим данные о связи генетически ускоренного обмена клопидогрела с кровоотечениями были впервые продемонстрированы у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST [19], получивших нагрузочные дозы препарата. В последующем данная взаимосвязь была подтверждена в более поздних исследованиях [20, 21], однако персонализация терапии на основании данных о носительстве полиморфизма *CYP2C19*17* ранее не проводилась.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Резюмируя полученные нами данные, можно обсуждать целесообразность дополнительного тестирования действия клопидогрела, прежде всего для прогнозирования развития кровоотечений (в основном, BARC 2), в рамках продленной ДАТТ. Мы еще раз подтвердили высокую вариабельность ОРТ и ее зависимость от многих показателей. В этой связи использование ОРТ как прогностического маркера затруднено. Напротив, носительство аллельных вариантов ускоренного

метаболизма *CYP2C19*17* позволяет с высокой степенью вероятности предсказать возникновение кровотечений независимо от других факторов риска. Таким образом, данный полиморфный маркер может быть рассмотрен в качестве кандидата

на включение в прогностическую панель для принятия решения о безопасности длительного приема ДАТТ.

Поступила / Received 12.11.2023
Поступила после рецензирования / Revised 05.12.2023
Принята в печать / Accepted 11.12.2023

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Барбараш ОЛ, Карпов ЮА, Кашталап ВВ, Бощенко АА, Руда ММ, Акчурин РС и др. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4076. <https://doi.org/10.15829/29/1560-4071-2020-4076>.
Barbarash OL, Karpov YuA, Kashtalap VV, Boschenko AA, Ruda MM, Akchurin RS et al. 2020 Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4076. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/29/1560-4071-2020-4076>.
2. Lawton JS, Tamis-Holland JE, Bangalore S, Bates ER, Beckie TM, Bischoff JM et al. 2021 ACC/AHA/SCAI Guideline for Coronary Artery Revascularization: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79(2):e21–e129. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.09.006>.
3. Кривошеева ЕН, Комаров АЛ, Галютудинов ДМ, Власова ЭЕ, Акчурин РС, Панченко ЕП. Отдаленные исходы коронарного шунтирования у больных с распространенным атеросклеротическим поражением коронарного и периферического сосудистых бассейнов (по данным регистра длительной анти тромботической терапии РЕГАТА). *Атеротромбоз*. 2021;11(2):30–43. <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2021-11-2-30-43>.
Krivoshcheeva EN, Komarov AL, Galyautdinov DM, Vlasova EE, Akchurin RS, Panchenko EP. Long-term outcomes of coronary artery bypass graft surgery in patients with widespread atherosclerotic lesions of the coronary and peripheral vascular basins (based on the REGATA long-term antithrombotic therapy registry). *Atherothrombosis*. 2021;11(2):30–43. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2021-11-2-30-43>.
4. Sibbing D, Aradi D, Alexopoulos D, Ten Berg J, Bhatt DL, Bonello L et al. Updated Expert Consensus Statement on Platelet Function and Genetic Testing for Guiding P2Y12 Receptor Inhibitor Treatment in Percutaneous Coronary Intervention. *JACC Cardiovasc Interv*. 2019;12(16):1521–1537. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2019.03.034>.
5. Cao D, Mehran R, Dangas G, Baber U, Sartori S, Chandiramani R et al. Validation of the Academic Research Consortium High Bleeding Risk Definition in Contemporary PCI Patients. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(21):2711–2722. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.03.070>.
6. Costa F, van Klaveren D, James S, Heg D, Räber L, Feres F et al. Derivation and validation of the predicting bleeding complications in patients undergoing stent implantation and subsequent dual antiplatelet therapy (PRECISE-DAPT) score: a pooled analysis of individual-patient datasets from clinical trials. *Lancet*. 2017;389(10073):1025–1034. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30397-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30397-5).
7. Хакимова МБ, Комаров АЛ, Добровольский АБ, Панченко ЕП. Персонализация антиагрегантной терапии у больных с ишемической болезнью сердца: прошлое, настоящее и будущее. *Кардиологический вестник*. 2022;17(4):5–15. <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin2022170415>.
Khakimova MB, Komarov AL, Dobrovolskiy AB, Panchenko EP. Personalized antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease: past, present and future. *Russian Cardiology Bulletin*. 2022;17(4):5–15. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin2022170415>.
8. 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).
9. Claassens DMF, Vos GJA, Bergmeijer TO, Hermanides RS, van 't Hof AWJ, 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>.

10. Price MJ, Berger PB, Teirstein PS, Tanguay JF, Angiolillo DJ, Spriggs D et al. Standard- vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial. *JAMA*. 2011;305(11):1097–1105. <https://doi.org/10.1001/jama.2011.290>.
11. Collet JP, Cuisset T, Range G, Cayla G, Elhadad S, Pouillot C et al. Bedside monitoring to adjust antiplatelet therapy for coronary stenting. *N Engl J Med*. 2012;367(22):2100–2109. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1209979>.
12. Trenk D, Stone GW, Gawaz M, Kastrati A, Angiolillo DJ, Müller U et al. A randomized trial of prasugrel versus clopidogrel in patients with high platelet reactivity on clopidogrel after elective percutaneous coronary intervention with implantation of drug-eluting stents: results of the TRIGGER-PCI (Testing Platelet Reactivity In Patients Undergoing Elective Stent Placement on Clopidogrel to Guide Alternative Therapy With Prasugrel) study. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(24):2159–2164. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.02.026>.
13. Cayla G, Cuisset T, Silvain J, Leclercq F, Manzo-Silberman S, Saint-Etienne C et al. Platelet function monitoring to adjust antiplatelet therapy in elderly patients stented for an acute coronary syndrome (ANTARCTIC): an open-label, blinded-endpoint, randomised controlled superiority trial. *Lancet*. 2016;388(10055):2015–2022. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31323-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31323-X).
14. Siller-Matula JM, Francesconi M, Dechant C, Jilma B, Maurer G, Delle-Karth G et al. Personalized antiplatelet treatment after percutaneous coronary intervention: the MADONNA study. *Int J Cardiol*. 2013;167(5):2018–2023. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.05.040>.
15. Mayer K, Schulz S, Bernlochner I, Morath T, Braun S, Hausleiter J et al. A comparative cohort study on personalised antiplatelet therapy in PCI-treated patients with high on-clopidogrel platelet reactivity. Results of the ISAR-HPR registry. *Thromb Haemost*. 2014;112(2):342–351. <https://doi.org/10.1160/TH13-10-0874>.
16. Aradi D, Tornyo A, Pinter T, Vorobcsuk A, Konyi A, Faluközy J et al. Optimizing P2Y12 receptor inhibition in patients with acute coronary syndrome on the basis of platelet function testing: impact of prasugrel and high-dose clopidogrel. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(11):1061–1070. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.12.023>.
17. Li Y, Tang HL, Hu YF, Xie HG. The gain-of-function variant allele CYP2C19*17: a double-edged sword between thrombosis and bleeding in clopidogrel-treated patients. *J Thromb Haemost*. 2012;10(2):199–206. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2011.04570.x>.
18. Wang L, Pei D, Ouyang YQ, Nie X. Meta-analysis of risk and protective factors for gastrointestinal bleeding after percutaneous coronary intervention. *Int J Nurs Pract*. 2019;25(1):e12707. <https://doi.org/10.1111/ijn.12707>.
19. Frere C, Cuisset T, Gaborit B, Alessi MC, Hulot JS. The CYP2C19*17 allele is associated with better platelet response to clopidogrel in patients admitted for non-ST acute coronary syndrome. *J Thromb Haemost*. 2009;7(8):1409–1411. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2009.03500.x>.
20. Sibbing D, Koch W, Gebhard D, Schuster T, Braun S, Stegherr J et al. Cytochrome 2C19* 17 allelic variant, platelet aggregation, bleeding events, and stent thrombosis in clopidogrel-treated patients with coronary stent placement. *Circulation*. 2010;121(4):512–518. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.885194>.
21. Wallentin L, James S, Storey RF, Armstrong M, Barratt BJ, Horrow J et al. Effect of CYP2C19 and ABCB1 single nucleotide polymorphisms on outcomes of treatment with ticagrelor versus clopidogrel for acute coronary syndromes: a genetic substudy of the PLATO trial. *Lancet*. 2010;376(9749):1320–1328. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61274-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61274-3).

Вклад авторов:

Концепция статьи – А.Л. Комаров, Е.П. Панченко, А.Б. Добровольский, М.Б. Хакимова

Концепция и дизайн исследования – А.Л. Комаров, Е.П. Панченко, А.Б. Добровольский

Написание текста – А.Л. Комаров, М.Б. Хакимова

Сбор и обработка материала – М.Б. Хакимова

Обзор литературы – А.Л. Комаров, М.Б. Хакимова

Перевод на английский язык – М.Б. Хакимова

Анализ материала – Е.В. Титаева, А.Б. Добровольский, В.В. Кадочникова, Д.Д. Абрамов, М.Б. Хакимова

Статистическая обработка – М.Б. Хакимова

Редактирование – А.Л. Комаров, Е.П. Панченко, А.Б. Добровольский, М.Б. Хакимова

Утверждение окончательного варианта статьи – А.Л. Комаров, Е.П. Панченко, А.Б. Добровольский, Е.В. Титаева, В.В. Кадочникова, Д.Д. Абрамов, М.Б. Хакимова

Contribution of authors:

Concept of the article – **Andrey L. Komarov, Elizaveta P. Panchenko, Anatoly B. Dobrovolsky, Mariia B. Khakimova**

Study concept and design – **Andrey L. Komarov, Elizaveta P. Panchenko, Anatoly B. Dobrovolsky**

Text development – **Andrey L. Komarov, Mariia B. Khakimova**

Collection and processing of material – **Mariia B. Khakimova**

Literature review – **Andrey L. Komarov, Mariia B. Khakimova**

Translation into English – **Mariia B. Khakimova**

Material analysis – **Elena V. Titaeva, Anatoly B. Dobrovolsky, Vladislava V. Kadochnikova, Dmitry D. Abramov, Mariia B. Khakimova**

Statistical processing – **Mariia B. Khakimova**

Editing – **Andrey L. Komarov, Elizaveta P. Panchenko, Elena V. Titaeva, Anatoly B. Dobrovolsky, Vladislava V. Kadochnikova, Dmitry D. Abramov, Mariia B. Khakimova**

Dmitry D. Abramov, Mariia B. Khakimova

Информация об авторах:

Хакимова Мария Борисовна, аспирант отдела клинических проблем атеротромбоза, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова; 121552, Россия, Москва, ул. Академика Чазова, д. 15а; <https://orcid.org/0000-0001-5404-7216>; mariakhakimova.fbmsu@gmail.com

Комаров Андрей Леонидович, д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела клинических проблем атеротромбоза, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова; 121552, Россия, Москва, ул. Академика Чазова, д. 15а; <https://orcid.org/0000-0001-9141-103X>; andrkomarov@mail.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; <https://orcid.org/0000-0001-5397-6857>; abdobrovolsky@inbox.ru

Титаева Елена Владимировна, к.б.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; <https://orcid.org/0000-0001-5271-9074>; evlti@mail.ru

Кадочникова Владислава Викторовна, к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории № 31, Государственный научный центр «Институт иммунологии»; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; <https://orcid.org/0000-0003-4920-7566>; kadochnikova@dna-technology.ru

Абрамов Дмитрий Дмитриевич, к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории № 31, Государственный научный центр «Институт иммунологии»; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; <https://orcid.org/0009-0004-3011-6095>; abramov@dna-technology.ru

Панченко Elizaveta 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; <https://orcid.org/0000-0002-1174-2574>; lizapanchenko@mail.ru

Information about the authors:

Mariia B. Khakimova, Postgraduate Student 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; <https://orcid.org/0000-0001-5404-7216>; mariakhakimova.fbmsu@gmail.com

Andrey L. Komarov, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher 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; <https://orcid.org/0000-0001-9141-103X>; andrkomarov@mail.ru

Anatoly B. Dobrovolsky, Dr. Sci. (Biol.), 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; <https://orcid.org/0000-0001-5397-6857>; abdobrovolsky@inbox.ru

Elena V. Titaeva, Cand. Sci. (Biol.), 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; <https://orcid.org/0000-0001-5271-9074>; evlti@mail.ru

Vladislava V. Kadochnikova, Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher of the Laboratory Department No. 31, National Research Center – Institute of Immunology; 24, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4920-7566>; kadochnikova@dna-technology.ru

Dmitry D. Abramov, Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher of the Laboratory Department No. 31, National Research Center – Institute of Immunology; 24, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; <https://orcid.org/0009-0004-3011-6095>; abramov@dna-technology.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; <https://orcid.org/0000-0002-1174-2574>; lizapanchenko@mail.ru



Лечение тромбоэмболии легочной артерии у «хрупких» пациентов

В.И. Головина[✉], <https://orcid.org/0000-0002-8719-7154>, nikuskin@inbox.ru

В.А. Панфилов, <https://orcid.org/0000-0001-5186-5459>, vladipanfilov@gmail.com

И.А. Золотухин, <https://orcid.org/0000-0002-6563-0471>, zoloto70@bk.ru

Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 119049, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 10, к. 5

Резюме

Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) – распространенное и потенциально смертельное сердечно-сосудистое заболевание, которое необходимо своевременно диагностировать и лечить. Диагностика, оценка риска и лечение ТЭЛА развивались по мере лучшего понимания эффективного использования диагностических и терапевтических возможностей. Диагностическое обследование, помимо сбора данных анамнеза и клинического осмотра, включает последовательное применение правил принятия решения с помощью шкал Wells, Geneva и тестирования D-димера. Пациентам с высокой вероятностью наличия венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) следует выполнить ультразвуковое исследование при подозрении на тромбоз глубоких вен (ТГВ) и мультиспиральную компьютерную томографию при подозрении на ТЭЛА. Прием прямых пероральных антикоагулянтов (ПОАК) является безопасным, эффективным и удобным методом лечения для большинства пациентов с ВТЭО и ассоциирован со сниженным риском кровотечения в сравнении с антагонистами витамина К. Лечение ТЭЛА у «хрупких» пациентов, к которым относятся лица старческого возраста (≥ 75 лет), и/или с низкой массой тела (≤ 50 кг), и/или с нарушенной функцией почек (СКФ ≤ 50 мл/мин) до сих пор остается достаточно сложным ввиду повышенного риска геморрагических осложнений в сравнении с риском повторного ВТЭО. Имеющиеся данные об антикоагулянтной терапии в группе «хрупких» больных указывают на то, что терапия ПОАК не уступает по эффективности варфарину и НМГ, но также более безопасна и может быть с успехом использована у данной группы больных. В настоящем обзоре обсуждены основные, известные на сегодняшний день данные об особенностях терапии у «хрупких» пациентов.

Ключевые слова: прямые оральные антикоагулянты, венозные тромбоэмболические осложнения, легочная эмболия, венозный тромбоз, старческий возраст, хрупкий пациент, низкая масса тела, болезнь почек

Для цитирования: Головина ВИ, Панфилов ВА, Золотухин ИА. Лечение тромбоэмболии легочной артерии у «хрупких» пациентов. *Атеротромбоз*. 2023;13(2):28–37. <https://doi.org/10.21518/at2023-013>.

Конфликт интересов: статья опубликована при финансовой поддержке компании «Пфайзер», это никак не повлияло на мнение авторов.

Treatment of pulmonary embolism in "fragile" patients

Veronika I. Golovina[✉], <https://orcid.org/0000-0002-8719-7154>, nikuskin@inbox.ru

Vladislav A. Panfilov, <https://orcid.org/0000-0001-5186-5459>, vladipanfilov@gmail.com

Igor A. Zolotukhin, <https://orcid.org/0000-0002-6563-0471>, zoloto70@bk.ru

Pirogov National Medical Research University; 10, Bldg. 5, Leninskiy Ave., Moscow, 119049, Russia

Abstract

Pulmonary embolism (PE) is a common and potentially fatal cardiovascular disease that must be promptly diagnosed and treated. The diagnosis, risk assessment, and treatment of PE have evolved with better understanding of the effective use of diagnostic and therapeutic options. Diagnostic testing includes sequential application of clinical decision rules using Wells, Geneva scores, and D-dimer testing. Patients with a high likelihood of having venous thromboembolism (VTE) should undergo ultrasonography if deep vein thrombosis (DVT) is suspected and CT if PE is suspected. Direct oral anticoagulants (DOAC) are a safe, effective, and convenient treatment for most patients with VTE and have a lower risk of bleeding than vitamin K antagonists. Treatment of PE in frail patients, including the elderly (≥ 75 years) and/or with low body weight (≤ 50 kg) and/or impaired renal function (GFR ≤ 50 ml/min) remains quite problematic due to the increased risk of hemorrhagic complications compared to the risk of recurrent VTE. Available data indicate that DOAC therapy is not inferior in efficacy and safety to conventional anticoagulant therapy and these drugs can be successfully used in "fragile" patients. The presented review can be used to help in choosing the most rational method of treating pulmonary embolism in "fragile" patients.

Keywords: venous thromboembolism, pulmonary embolism, venous thrombosis, direct oral anticoagulants, fragile patient, low body weight, kidney disease

For citation: Golovina VI, Panfilov VA, Zolotukhin IA. Treatment of pulmonary embolism in fragile patients. *Atherothrombosis*. 2023;13(2):28–37. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/at2023-013>.

Conflict of interest: the article was published with the financial support of "Pfizer"; this did not in any way influence the opinion of the authors.

ВВЕДЕНИЕ

Венозные тромбоемболические осложнения (ВТЭО) – это понятие, объединяющее несколько клинических проявлений: тромбоз глубоких вен (ТГВ), тромбофлебит подкожных вен и тромбоемболию легочной артерии (ТЭЛА) [1]. Пусковые факторы тромбообразования впервые описал Р. Вирхов в 1856 г. [2]. В триаду Вирхова входят три элемента: повреждение венозной стенки, стаз крови и гиперкоагуляция. Чаще всего тромбоз начинается в области сниженного кровотока, в таких местах, как венозные клапаны и синусы [3]. Некоторые состояния, влияющие на триаду Вирхова, такие как хирургическое вмешательство или травма, длительная иммобилизация, злокачественные новообразования, хроническая сердечная недостаточность, ожирение, пожилой возраст, беременность и варикозное расширение вен, являются основными факторами риска тромбообразования [4]. Хотя наши знания о факторах риска за последние десятилетия расширились, от трети до половины эпизодов ВТЭО не имеют идентифицируемого провоцирующего фактора и поэтому классифицируются как неспровоцированные [5]. Остальные эпизоды вызваны преходящими или постоянными факторами, которые одиночно или мультипликативно увеличивают риск ВТЭО [6, 7]. Диапазон клинических проявлений ТГВ варьируется от бессимптомного течения до опасной для конечности и даже опасной для жизни массивной обструкции венозных путей конечности, именуемой синей флегмазией [8]. Наибольшей опасностью при ТГВ является вероятность отрыва проксимальной части тромба и его миграция в кровотоке. Двигаясь по венозному руслу в правые отделы сердца, а затем в легочную артерию, он может окклюзировать одну или несколько легочных артерий, вызывая нарушения обмена кислорода и углекислого газа в легких.

Это состояние, получившее название «ТЭЛА», может оставаться бессимптомным, но чаще всего приводит к одышке, боли в груди, кровохарканию, а в тяжелых случаях – к кардиореспираторному коллапсу и смерти [9].

ВТЭО являются широко распространенной патологией, занимающей третье место по частоте случаев среди сосудистых диагнозов после инфаркта и инсульта, насчитывая около 10 млн случаев во всем мире ежегодно [10]. Несмотря на то что уровень 30-дневной смертности после перенесенной ТЭЛА снижается, около 20% пациентов с ТЭЛА все еще умирают до верификации диагноза или вскоре после этого [11, 12]. Поскольку ТГВ и ТЭЛА могут протекать бессимптомно, показатели распространенности и заболеваемости, скорее всего, занижены [13]. Ежегодная глобальная заболеваемость ВТЭО оценивается примерно в 115–269 случаев на 100 000 человек [14]. ВТЭО могут возникнуть в любом возрасте, но особенно часто развиваются у пожилых людей [6]. Как при ТГВ, так и при ТЭЛА показатели заболеваемости увеличиваются с возрастом, причем этот показатель выше у мужчин, чем у женщин, с соотношением полов 1,2:1 [15, 16]. В последние годы отмечается рост доли ТЭЛА в ВТЭО [17]. Так, в период с 2002 по 2012 г. увеличение доли ТЭЛА составило +1,2% у мужчин и +0,6% – у женщин [17]. Этот феномен можно в значительной степени объяснить более широким и эффективным использованием современных методов визуализации, таких как мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) грудной клетки, позволяющих выявить бессимптомную ТЭЛА [2].

ДИАГНОСТИКА ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Серьезной диагностической задачей при подозрении на ВТЭО является точное и быстрое выявление пациентов, которым необходимо срочное лечение с целью предотвращения

нарастания уровня тромбоза и развития ТЭЛА, а также определение группы больных, у которых следует избегать ненужных диагностических тестов и антикоагулянтной терапии. Установление диагноза «ТЭЛА» только на основании клинических проявлений ненадежно из-за низкой специфичности симптомов [18]. С целью подтверждения или опровержения диагноза необходимо использовать методы визуализации, такие как ультразвуковое ангиосканирование вен нижних конечностей (УЗАС), с целью выявления тромбоза вен нижних конечностей, который мог явиться причиной ТЭЛА и МСКТ с целью визуализации легочных артерий. Вместе с тем при подозрении на тромбоз глубоких вен или ТЭЛА заболевание подтверждают лишь в 20% случаев с широкими вариациями в разных странах и при использовании разных клинических подходов (диапазон 4–44%) [19, 20]. В связи с этим нежелательно проводить МСКТ каждому пациенту с подозрением на ТЭЛА из-за потенциального вреда этой процедуры, включая радиационное воздействие, риск контрастиндуцированной нефропатии, а также связанные с этим затраты системы здравоохранения. Для принятия решения о том, кого следует направить на дообследование, были разработаны диагностические алгоритмы для оценки клинической вероятности ТЭЛА.

Правила принятия клинических решений, основанные на показателях клинической вероятности, используются для стратификации пациентов и определения выбора и интерпретации дальнейших диагностических тестов. Шкала Wells для оценки наличия ТГВ состоит из десяти пунктов и является наиболее часто используемой шкалой в клинической практике для пациентов с подозрением на ТГВ [21]. Наилучшими валидизированными шкалами при подозрении ТЭЛА являются шкала Wells и шкала Geneva, которые включают факторы

риска ВТЭО, а также симптомы ТЭЛА [22, 23]. Эти шкалы модифицировались с течением времени, чтобы упростить их расчет, сохраняя при этом хорошие прогностические результаты [24–26]. Шкала Wells и Geneva изначально были задуманы в виде трехуровневой градации наличия ТЭЛА (низкая, средняя или высокая клиническая вероятность), но в настоящее время в основном используются дихотомически, классифицируя пациентов на низкую и высокую вероятность наличия ТЭЛА [27]. Поскольку шкалы, основанные только на оценке клинических проявлений и анамнеза, не могут полностью исключить ТГВ или ТЭЛА, их необходимо использовать в сочетании с определением уровня D-димера. У пациентов с низкой вероятностью ВТЭО диагноз можно уверенно исключить при нормальном уровне D-димера [20]. При использовании диагностических шкал и оценке уровня D-димера дополнительное дообследование и лечение не понадобится трети пациентам с подозрением на ТГВ или ТЭЛА, из которых менее чем у 1% впоследствии будет диагностировано ВТЭО в течение следующих 3 мес. [19, 20].

СТРАТИФИКАЦИЯ РИСКА ЛЕТАЛЬНОГО ИСХОДА

ТЭЛА является достаточно гетерогенным заболеванием, варьирующим в своих проявлениях от внезапной смерти до случайных находок без каких-либо симптомов. Важным прогностическим критерием является начальная нестабильность гемодинамики, определяемая как систолическое артериальное давление ниже 90 мм рт. ст. в течение 15 мин и более. Однако такое проявление ТЭЛА встречается достаточно редко, в 5% случаев, при этом краткосрочная смертность превышает 15% [28, 29]. Для оставшихся 95% случаев ТЭЛА было предложено несколько прогностических шкал с целью оценки риска неблагоприятного исхода [30–32].

Авторы систематического обзора, в котором оценивали характеристики и качество показателей прогноза риска смерти от ТЭЛА, признали наиболее надежной прогностической шкалой индекс тяжести легочной эмболии (Pulmonary Embolism Severity Index – PESI) и упрощенный PESI (sPESI) [33]. Данные прогностические шкалы позволили дифференцировать низкий и высокий риск 30-дневной смертности у пациентов с ТЭЛА [33]. В последующих рандомизированных исследованиях критерии PESI и Hestia использовались с целью выявления легочной эмболии низкого риска, подходящей для амбулаторного лечения [34, 35].

Помимо клинических характеристик, с целью прогностических возможностей изучались биомаркеры. По данным систематического обзора у пациентов, классифицированных в группу среднего, промежуточно-высокого и высокого риска по PESI или sPESI, наличие положительного тропонина приводило к пятикратному увеличению шансов 30-дневной смертности (ОШ 4,79; 95% ДИ 1,11–20,68) [36]. Для стратификации риска были также предложены и другие прогностические маркеры, включая натрийуретический пептид В-типа и N-концевой натрийуретический пептид pro-b-типа (NT-proBNP), повышение которых свидетельствуют о дисфункции правых отделов сердца. Наличие дисфункции правого желудочка по данным эхокардиографии и МСКТ также является индикатором худшего прогноза [37]. Несмотря на то что мнения о необходимости проведения этих тестов расходятся, визуализация правого желудочка и анализы сердечных биомаркеров следует рассматривать у пациентов, которым необходима госпитализация в отделение реанимации с целью наблюдением за сердечной деятельностью и гемодинамической стабильностью.

ХАРАКТЕРИСТИКА «ХРУПКИХ» ПАЦИЕНТОВ

Несмотря на то что базовым лечением служит антикоагулянтная терапия, есть несколько вариантов ведения пациентов в зависимости от риска летального исхода. У пациентов с высоким риском смерти (которые составляют около 5%) следует применять агрессивную лечебную тактику: дезобструкция легочного артериального русла с помощью тромболитических препаратов либо хирургически путем открытой или катетерной тромбэктомии [38]. У пациентов низкого риска (большинство больных) с вероятностью гибели в ближайшее время около 1% может быть рассмотрена ранняя выписка или даже амбулаторное лечение прямыми оральными антикоагулянтами [34]. Пациенты среднего риска смерти (около 30%) должны быть госпитализированы с целью наблюдения и дальнейшего решения лечебной тактики в зависимости от динамики состояния пациента [39, 40].

Отдельную группу пациентов, представляющую трудность при выборе тактики лечения, составляют «хрупкие» пациенты. К данной категории больных относят лиц, которые имеют как минимум одну из следующих характеристик:

- возраст старше 75 лет;
- масса тела менее 50 кг;
- сниженную функцию почек (скорость клубочковой фильтрации ≤ 50 мл/мин) [41].

Согласно данным международного регистра пациентов с подтвержденным диагнозом острого тромбоза – RIETE (Registro Informatizado Enfermedad TromboEmbólica), к «хрупким» относятся 42% больных с диагнозом «ВТЭО» [42–45]. Среди пациентов, которые соответствуют критериям «хрупкости», несколько чаще встречаются женщины (57%), чем мужчины (43%). «Хрупкие» пациенты чаще имеют сопутствующую патологию: хроническую сердечную недостаточность,

онкологическое заболевание, хроническую обструктивную болезнь легких. У большей части данной группы больных в недавнем анамнезе была массивная кровопотеря, сниженный уровень тромбоцитов, хроническая анемия или иммобилизация. Чаще данных пациентов госпитализируют в стационар с клиникой ТЭЛА (60%), чем с симптомами ТГВ (53%) [45].

ЛЕЧЕНИЕ ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У «ХРУПКИХ» ПАЦИЕНТОВ

По данным первого анализа данных регистра RIETE об антикоагулянтной терапии, у «хрупких» пациентов (6 260 больных) в 88% случаев терапию ВТЭО начинали с лечебных доз НМГ, реже – с НФГ (5%). С целью вторичной профилактики ВТЭО 54% пациентов получали антагонисты витамина К, а 30% продолжали терапию НМГ [45].

Интересно, что частота рецидива ВТЭО в первые 3 мес. лечения «хрупких» больных оказалась в 2 раза меньше в сравнении с остальными пациентами (0,78% против 1,4%; ОР: 0,56; 95% ДИ: 0,40–0,78) (табл.). При этом, как и ожидалось, частота больших кровотечений на фоне приема антикоагулянтов была практически в 2 раза выше (2,6% против 1,4%; ОР: 1,86; 95% ДИ: 1,47–2,36) [45]. Выводы других исследований подтвердили

данные, полученные исследователями RIETE об антикоагулянтной терапии у «хрупких» пациентов, что риски рецидива ВТЭО в данной группе больных значительно менее выражены, чем риск значимого кровотечения [41, 46, 47].

Учитывая тот факт, что «хрупкие» пациенты в регистре RIETE в большинстве случаев использовали сочетание «НМГ-АВК», а в настоящее время золотым стандартом лечения ВТЭО являются ПОАК, возникает закономерный вопрос, в какой степени полученные данные могут быть экстраполированы на пациентов, принимающих ингибиторы Ха-фактора или тромбина.

Так, в рамках метаанализа по эффективности и безопасности применения ПОАК у ослабленных пациентов, основанного на данных исследований RE-COVER I и II, AMPLIFY, HOKUSAI, EINSTEIN DVT и PE, было выявлено, что терапия АВК ассоциируется с 1,5-кратным увеличением риска развития рецидива ВТЭО (ОР 1,49; 95% ДИ 1,15–1,93) и 3,3-кратным повышением опасности развития большого кровотечения (ОР 3,33; 95% ДИ 2,38–4,65). При этом применение ПОАК у данной категории больных не влияло на риск рецидива ВТЭО (ОР 0,85; 95% ДИ 0,61–1,18) и увеличивало угрозу больших геморрагических осложнений только в 2,4 раза (ОР 2,37; 95% ДИ 1,03–5,44) [46].

ТАБЛИЦА. Частота рецидивов венозных тромбозэмболических осложнений и больших кровотечений у «хрупких» и «обычных» пациентов, принимающих антикоагулянты
TABLE. Recurrence rate of venous thromboembolic events and major bleeding events in “frail” and “non-frail” patients on anticoagulants

Пациенты	Кол-во дней	1	10	30	60	90
«Хрупкие» пациенты	Рецидив ВТЭО	5 (0,08%)	10 (0,16%)	26 (0,43%)	41 (0,7%)	49 (0,87%)
	Кол-во больших кровотечений	18 (0,29%)	74 (1,2%)	124 (2,05%)	152 (2,54%)	162 (2,72%)
Обычные пациенты	Рецидив ВТЭО	7 (0,08%)	31 (0,35%)	60 (0,69%)	97 (1,13%)	123 (1,45%)
	Кол-во больших кровотечений	10 (0,11%)	51 (0,58%)	82 (0,94%)	105(1,21%)	124 (1,46%)

Очередной анализ данных регистра RIETE, проведенный J. Lopez-Nunez et al. и опубликованный в 2019 г., по данным которого частота назначения ПОАК за прошедший не столь длительный срок ощутимо выросла, уже включал 10 054 «хрупких» пациентов [48]. Начало терапии с ПОАК выросло с 2,67 до 4,7%, при этом с НМГ на ПОАК в целях продленной терапии перешли уже 13% пациентов. «Хрупкие» пациенты, получавшие ПОАК с самого начала терапии, имели значительно более низкую частоту всех осложнений (ОР: 0,32; 95% ДИ: 0,08–0,88) и более низкий уровень смертности (ОР: 0,29; 95% ДИ: 0,12–0,62), чем те, кто получал НМГ. В группе пациентов получавших ПОАК в виде стартовой терапии не наблюдали рецидивов ВТЭО, а частота серьезных кровотечений была несколько ниже (ОР: 0,37; 95% ДИ: 0,09–1,04). Во время продленной терапии пациенты, получавшие ПОАК, несмотря на одинаковый уровень летальности в сравнении с группой пациентов АВК (ОР: 1,03; 95% ДИ: 0,76–1,39), имели незначительно меньшее количество всех осложнений (ОР: 0,70; 95% ДИ: 0,46–1,03): рецидивов ВТЭО (ОР: 0,77; 95% ДИ: 0,38–1,45) и больших кровотечений (ОР: 0,68; 95% ДИ: 0,41–1,10) [48].

J. Trujillo-Santos et al., основываясь на данных того же регистра, провели первое сравнение исходов лечения 999 «хрупких» пациентов, принимающих ПОАК: 711 пациентов получали ривароксабан и 288 – апиксабан [49]. Среди «хрупких» пациентов 882 были старше 75 лет, клиренс креатинина у 413 человек был < 50 мл/мин (<30 мл/мин у 43 пациентов), у 92 пациентов масса тела была менее 50 кг. Продолжительность лечения в обеих группах составляла 3 мес.

При анализе полученных данных оказалось, что значительное число пациентов (40% в группе апиксабана и 25% в группе ривароксабана) не получали рекомендуемые

дозы антикоагулянтов ни с начала лечения, ни в продленном периоде. Вероятно, это можно объяснить тем, что 88% пациентов в когорте «хрупких» пациентов были в возрасте ≥ 75 лет, а у 41% исходный уровень СКФ был < 50 мл/мин. Однако 11% этих пациентов получили дозировки, превышающие рекомендованные для начальной и продленной терапии. При этом 13% пациентов с уровнем СКФ ≤ 50 мл/мин также принимали ПОАК в дозах, превышающих рекомендованные [49].

За период проведения антикоагулянтной терапии умерло 36 пациентов (6,94 на 100 пациенто-лет; 95% ДИ: 4,94–9,51), рецидив ВТЭО произошел у 13 пациентов (2,51 на 100 пациенто-лет; 95%; ДИ: 1,40–4,18) и в 18 случаях развилось массивное кровотечение (3,47 на 100 пациенто-лет; 95% ДИ: 2,12–5,38). В одном случае причиной смерти явилась ТЭЛА, при этом не было ни одного летального исхода из-за кровопотери. По данным многофакторного анализа, факторами риска рецидива ВТЭО и большого кровотечения являлись: анемия (отношение рисков ОР: 3,99; 95% ДИ: 1,36–11,7), недавнее большое кровотечение (отношение рисков ОР: 7,39; 95% ДИ: 1,35–40,4) и активный рак (отношение рисков ОР: 2,34; 95% ДИ: 1,06–5,16). Однако в группе пациентов, получавших правильные дозировки ПОАК, фактором риска был только клиренс креатинина < 30 мл/мин (отношение рисков ОР: 9,28; 95% ДИ: 2,27–38,0) [49].

Несмотря на то что по данным многофакторного анализа пациенты, получавшие ривароксабан, имели незначительно более высокий риск общего количества осложнений (отношение рисков ОР: 1,72; 95% ДИ: 0,63–4,69), чем пациенты, принимавшие апиксабан, рассматривая группу пациентов, получавших только рекомендованные дозы (n = 705), авторы не выявили различий между ПОАК в частоте рецидивов

ВТЭО (ОР: 0,99; 95% ДИ: 0,20–4,92), количестве больших кровотечений (ОР 1,16; 95% ДИ: 0,24–5,57), общего числа осложнений (ОР: 1,08; 95% ДИ: 0,35–3,30) или смерти от всех причин (ОР: 0,99; 95% ДИ: 0,32–3,08) [49].

Основываясь на имеющихся данных, в документе Американского гериатрического общества 2023 г. по рациональному использованию медицинских препаратов у пожилых пациентов, рекомендовано избегать назначения варфарина в качестве стартовой терапии, если только не противопоказаны или недоступны другие средства, т. к. в сравнении с ПОАК варфарин чаще вызывает большие, в особенности внутричерепные, кровотечения при сходной и даже меньшей эффективности (качество доказательства – высокое, сила рекомендации – сильная) [50]. Помимо этого, следует избегать назначения ривароксабана для длительной терапии в пользу более безопасных ПОАК ввиду того, что в дозах для продленной терапии ривароксабан имеет более высокий риск больших и желудочно-кишечных кровотечений у пожилых, чем другие ПОАК, в особенности апиксабан (качество доказательства – умеренное, сила рекомендации – сильная).

Также, учитывая увеличение риска больших и желудочно-кишечных кровотечений на фоне приема дабигатрана в сравнении с апиксабаном, следует назначать дабигатран для продленной терапии у пожилых пациентов с осторожностью (качество доказательства – умеренное, сила рекомендации – сильная) [50].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, к «хрупким» можно отнести около 40% пациентов с ВТЭО. Особенностью данной группы больных является повышенный риск массивного кровотечения на фоне приема антикоагулянтной терапии. Имеющиеся данные указывают на то, что терапия ПОАК не уступает по эффективности и безопасности общепринятой антикоагулянтной терапии, и эти препараты могут быть с успехом использованы у «хрупких» больных. Однако необходимы дальнейшие рандомизированные проспективные исследования с целью повышения уровня доказательности данного утверждения.

Поступила / Received 24.11.2023

Поступила после рецензирования / Revised 11.12.2023

Принята в печать / Accepted 12.12.2023

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Monreal M, Barba R, Tolosa C, Tiberio G, Todolí JA, Samperiz AL. Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism: The Same Disease? *Pathophysiol Haemost Thromb*. 2006;35(1-2):133–135. <https://doi.org/10.1159/000093555>.
2. Stone J, Hangge P, Albadawi H, Wallace A, Shamoun F, Knuttien MG et al. Deep vein thrombosis: pathogenesis, diagnosis, and medical management. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2017;7(Suppl. 3):S276–S284. <https://doi.org/10.21037/CDT.2017.09.01>.
3. Behraves S, Hoang P, Nanda A, Wallace A, Sheth RA, Deipolyi AR et al. Pathogenesis of Thromboembolism and Endovascular Management. *Thrombosis*. 2017;2017:3039713. <https://doi.org/10.1155/2017/3039713>.
4. Mammen EF. Pathogenesis of Venous Thrombosis. *Chest*. 1992;102:640S–644S. https://doi.org/10.1378/CHEST.102.6_SUPPLEMENT.640S.
5. Kearon C, Ageno W, Cannegieter SC, Cosmi B, Geersing GJ, Kyrle PA. Categorization of patients as having provoked or unprovoked venous thromboembolism: guidance from the SSC of ISTH. *J Thromb Haemost*. 2016;14(7):1480–1483. <https://doi.org/10.1111/JTH.13336>.
6. Heit JA. Epidemiology of venous thromboembolism. *Nat Rev Cardiol*. 2015;12:464–474. <https://doi.org/10.1038/NRCARDIO.2015.83>.
7. Rosendaal FR. Venous thrombosis: A multicausal disease. *Lancet*. 1999;353(9159):1167–1173. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)10266-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)10266-0).

8. Tang L, Hu Y, Pan D, Yang C, Tang C, Huang Y et al. PECS: Pulmonary Embolism Comprehensive Screening Score to safely rule out pulmonary embolism among suspected patients presenting to emergency department. *BMC Pulm Med.* 2023;23(1):287. <https://doi.org/10.1186/S12890-023-02580-8>.
9. Di Nisio M, van Es N, Büller HR. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *The Lancet.* 2016; 17;388(10063):3060–3073. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30514-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30514-1).
10. Raskob GE, Angchaisuksiri P, Blanco AN, Büller H, Gallus A, Hunt BJ et al. Thrombosis: a major contributor to global disease burden. *Semin Thromb Hemost.* 2014;40:724–735. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1390325>.
11. Søgaard KK, Schmidt M, Pedersen L, Horváth-Puhó E, Sørensen HT. 30-year mortality after venous thromboembolism: a population-based cohort study. *Circulation.* 2014;130(10):829–836. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.009107>.
12. Stein PD, Matta F, Alrifai A, Rahman A. Trends in case fatality rate in pulmonary embolism according to stability and treatment. *Thromb Res.* 2012;130(6):841–846. <https://doi.org/10.1016/J.THROMRES.2012.07.011>.
13. Waheed SM, Kudaravalli P, Hotwagner DT. *Deep Vein Thrombosis.* StatPearls; 2023.
14. Wendelboe AM, Raskob GE. Global Burden of Thrombosis: Epidemiologic Aspects. *Circ Res.* 2016;118(9):1340–1347. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.306841>.
15. Næss IA, Christiansen SC, Romundstad P, Cannegieter SC, Rosendaal FR, Hammerstrøm J. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. *J Thromb Haemost.* 2007;5(4):692–699. <https://doi.org/10.1111/J.1538-7836.2007.02450.X>.
16. Heit JA, Spencer FA, White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis.* 2016;41:3–14. <https://doi.org/10.1007/S11239-015-1311-6>.
17. Dentali F, Ageno W, Pomeroy F, Fenoglio L, Squizzato A, Bonzini M. Time trends and case fatality rate of in-hospital treated pulmonary embolism during 11 years of observation in Northwestern Italy. *Thromb Haemost.* 2016;115(2):399–405. <https://doi.org/10.1160/TH15-02-0172>.
18. Pollack CV, Schreiber D, Goldhaber SZ, Slattery D, Fanikos J, O’Neil BJ et al. Clinical characteristics, management, and outcomes of patients diagnosed with acute pulmonary embolism in the emergency department: initial report of EMPEROR (Multicenter Emergency Medicine Pulmonary Embolism in the Real World Registry). *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(6):700–706. <https://doi.org/10.1016/J.JACC.2010.05.071>.
19. Lucassen W, Geersing GJ, Erkens PMG, Reitsma JB, Moons KGM, Büller H et al. Clinical decision rules for excluding pulmonary embolism: a meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2011;155(7):448–460. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-155-7-201110040-00007>.
20. Geersing GJ, Zuithoff NPA, Kearon C, Anderson DR, Ten Cate-Hoek AJ, Elf JL et al. Exclusion of deep vein thrombosis using the Wells rule in clinically important subgroups: individual patient data meta-analysis. *BMJ.* 2014;348:g1340. <https://doi.org/10.1136/BMJ.G1340>.
21. Wells P, Anderson DR, Bormanis J, Guy F, Mitchell M, Gray L et al. Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management. *Lancet.* 1997;350:1795–1798. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(97\)08140-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(97)08140-3).
22. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Ginsberg JS, Kearon C, Gent M et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. *Thromb Haemost.* 2000;83(3):416–420. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10744147>.
23. Le Gal G, Righini M, Roy PM, Sanchez O, Aujesky D, Bounameaux H et al. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. *Ann Intern Med.* 2006;144:165–171. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-144-3-200602070-00004>.
24. Klok FA, Mos ICM, Nijkeuter M, Righini M, Perrier A, Le Gal G et al. Simplification of the revised Geneva score for assessing clinical probability of pulmonary embolism. *Arch Intern Med.* 2008;168(19):2131–2136. <https://doi.org/10.1001/ARCHINTE.168.19.2131>.
25. Gibson NS, Sohne M, Kruip MJHA, Tick LW, Gerdes VE, Bossuyt PM et al. Further validation and simplification of the Wells clinical decision rule in pulmonary embolism. *Thromb Haemost.* 2008;99(1):229–234. <https://doi.org/10.1160/TH07-05-0321>.
26. Douma RA, Mos ICM, Erkens PMG, Nizet TAC, Durian MF, Hovens MM et al. Performance of 4 clinical decision rules in the diagnostic management of acute pulmonary embolism: a prospective cohort study. *Ann Intern Med.* 2011;154(11):709–718. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-154-11-201106070-00002>.

27. van Belle A, Büller HR, Huisman MV, Huisman PM, Kaasjager K, Kamphuisen PW et al.; Christopher Study Investigators. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography. *JAMA*. 2006;295(2):172–179. <https://doi.org/10.1001/JAMA.295.2.172>.
28. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2016;149:315–352. <https://doi.org/10.1016/J.CHEST.2015.11.026>.
29. Konstantinides SV, Meyer G, Bueno H, Galié N, Gibbs JSR, Agno W 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>.
30. Jiménez D, Aujesky D, Moores L, Gómez V, Lobo JL, Uresandi F et al. Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Arch Intern Med*. 2010;170:1383–1389. <https://doi.org/10.1001/ARCHINTERNMED.2010.199>.
31. Zondag W, den Exter PL, Crobach MJT, Dolsma A, Donker ML, Eijsvogel M et al. Comparison of two methods for selection of out of hospital treatment in patients with acute pulmonary embolism. *Thromb Haemost*. 2013;109(1):47–52. <https://doi.org/10.1160/TH12-07-0466>.
32. Wicki J, Perrier A, Perneger TV, Bounameaux H, Junod AF. Predicting adverse outcome in patients with acute pulmonary embolism: A risk score. *Thromb Haemost*. 2000;84(4):548–552. <https://doi.org/10.1055/S-0037-1614065>.
33. Elias A, Mallett S, Daoud-Elias M, Poggi JN, Clarke M. Prognostic models in acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2016;6(4):e010324. <https://doi.org/10.1136/BMJOPEN-2015-010324>.
34. Aujesky D, Roy PM, Verschuren F, Righini M, Osterwalder J, Egloff M et al. Outpatient versus inpatient treatment for patients with acute pulmonary embolism: an international, open-label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet*. 2011;378:41–48. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60824-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60824-6).
35. Frank Peacock W, Coleman CI, Diercks DB, Francis S, Kabrhel C, Keay C et al. Emergency Department Discharge of Pulmonary Embolus Patients. *Acad Emerg Med*. 2018;25(9):995–1003. <https://doi.org/10.1111/ACEM.13451>.
36. Darwish OS, Mahayni A, Patel M, Amin A. Cardiac Troponins in Low-Risk Pulmonary Embolism Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Hosp Med*. 2018;13(10):706–712. <https://doi.org/10.12788/JHM.2961>.
37. Coutance G, Cauderlier E, Ehtisham J, Hamon M, Hamon M. The prognostic value of markers of right ventricular dysfunction in pulmonary embolism: a meta-analysis. *Crit Care*. 2011;15(2):R103. <https://doi.org/10.1186/CC10119>.
38. Kucher N, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ. Massive pulmonary embolism. *Circulation*. 2006;113:577–582. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.592592>.
39. Falster C, Hellfritzs M, Gaist TA, Brabrand M, Bhatnagar R, Nybo M et al. Comparison of international guideline recommendations for the diagnosis of pulmonary embolism. *Lancet Haematol*. 2023;10(11):e922–935. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(23\)00181-3](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(23)00181-3).
40. Piazza G. Advanced Management of Intermediate- and High-Risk Pulmonary Embolism: JACC Focus Seminar. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(18):2117–2127. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.05.028>.
41. Prins MH, Lensing AW, Bauersachs R, van Bellen B, Bounameaux H, Brighton TA et al. Oral rivaroxaban versus standard therapy for the treatment of symptomatic venous thromboembolism: a pooled analysis of the EINSTEIN-DVT and PE randomized studies. *Thromb J*. 2013;11(1):21. <https://doi.org/10.1186/1477-9560-11-21>.
42. Tzoran I, Brenner B, Papadakis M, Di Micco P, Monreal M. VTE Registry: What Can Be Learned from RIETE? *Rambam Maimonides Med J*. 2014;5(4):e0037. <https://doi.org/10.5041/RMMJ.10171>.
43. Monreal M, Suárez C, Fajardo JAG, Barba R, Uresandi F, Valle R et al. Management of patients with acute venous thromboembolism: Findings from the RIETE registry. *Pathophysiol Haemost Thromb*. 2003;33:330–334. <https://doi.org/10.1159/000083823>.
44. Bikdeli B, Jimenez D, Hawkins M, Ortíz S, Prandoni P, Brenner B et al. Rationale, design and methodology of the computerized registry of patients with venous thromboembolism (RIETE). *Thromb Haemost*. 2018(1);118:214–224. <https://doi.org/10.1160/TH17-07-0511>.
45. Moustafa F, Giorgi Pierfranceschi M, Di Micco P, Bucherini E, Lorenzo A, Villalobos A et al. Clinical outcomes during anticoagulant therapy in fragile patients with venous thromboembolism. *Res Pract Thromb Haemost*. 2017;1:172–179. <https://doi.org/10.1002/RTLH2.12036>.
46. Geldhof V, Vandenbriele C, Verhamme P, Vanassche T. Venous thromboembolism in the elderly: Efficacy and safety of non-VKA oral anticoagulants. *Thromb J*. 2014;12:21. <https://doi.org/10.1186/1477-9560-12-21>.

47. Nieto JA, Solano R, Ruiz-Ribó MD, Ruiz-Gimenez N, Prandoni P, Kearon C et al. Fatal bleeding in patients receiving anticoagulant therapy for venous thromboembolism: Findings from the RIETE registry. *J Thromb Haemost.* 2010;8(6):1216–1222. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2010.03852.x>.
48. López-Núñez J, Pérez-Andrés R, Di Micco P, Schellong S, Gómez-Cuervo C, Sahuquillo J et al. Direct Oral Anticoagulants or Standard Anticoagulant Therapy in Fragile Patients with Venous Thromboembolism. *TH Open.* 2019;3(1):e67–e76. <https://doi.org/10.1055/S-0039-1683970>.
49. Trujillo-Santos J, Beroiz P, Moustafa F, Alonso A, Morejon E, López-Reyes R et al. Rivaroxaban or apixaban in fragile patients with acute venous thromboembolism. *Thromb Res.* 2020;193:160–165. <https://doi.org/10.1016/J.THROMRES.2020.06.035>.
50. American Geriatrics Society 2023 updated AGS Beers Criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2023;71(7):2052–2081. <https://doi.org/10.1111/JGS.18372>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – В.И. Головина, И.А. Золотухин

Написание текста – В.И. Головина, В.А. Панфилов, И.А. Золотухин

Сбор и обработка материала – В.И. Головина, В.А. Панфилов

Редактирование – И.А. Золотухин

Contribution of authors:

Concept of the article – Veronika I. Golovina, Igor A. Zolotukhin

Text development – Veronika I. Golovina, Vladislav A. Panfilov, Igor A. Zolotukhin

Collection and processing of material – Veronika I. Golovina, Vladislav A. Panfilov

Editing – Igor A. Zolotukhin

Информация об авторах:

Головина Вероника Игоревна, к.м.н., ассистент кафедры факультетской хирургии №1 лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова; 119049, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 10, к. 5; nikuskin@inbox.ru

Панфилов Владислав Андреевич, к.м.н., ассистент кафедры факультетской хирургии №1 лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова; 119049, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 10, к. 5; vladipanfilov@gmail.com

Золотухин Игорь Анатольевич, д.м.н., профессор РАН, профессор кафедры факультетской хирургии №1 лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова; 119049, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 10, к. 5; zoloto70@bk.ru

Information about the authors:

Veronika I. Golovina, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Faculty Surgery No. 1 of the Faculty of Medicine, Pirogov National Medical Research University; 10, Bldg. 5, Leninskiy Ave., Moscow, 119049, Russia; nikuskin@inbox.ru

Vladislav A. Panfilov, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Faculty Surgery No. 1 of the Faculty of Medicine, Pirogov National Medical Research University; 10, Bldg. 5, Leninskiy Ave., Moscow, 119049, Russia; vladipanfilov@gmail.com

Igor A. Zolotukhin, Dr. Sci. (Med.), Professor RAS, Professor of the Department of Faculty Surgery No. 1 of the Faculty of Medicine, Pirogov National Medical Research University; 10, Bldg. 5, Leninskiy Ave., Moscow, 119049, Russia; zoloto70@bk.ru



Клинический случай / Clinical case

Интимальная саркома общей бедренной артерии

А.С. Игошин[✉], <https://orcid.org/0000-0002-6197-6512>, Rabotaguru@gmail.comЮ.В. Карабач, <https://orcid.org/0009-0006-6992-6575>, yu.karabach@ya.ruА.В. Варданян, <https://orcid.org/0000-0002-0893-3740>, surgery-rmapo@rambler.ruЭ.Е. Кислов, <https://orcid.org/0000-0003-1704-3173>, kislovee75@mail.ruА.В. Левин, <https://orcid.org/0000-0001-7140-086X>, ssxsurgery@mail.ru

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

Резюме

Интимальная саркома является редкой злокачественной опухолью с очень плохим прогнозом. Частота встречаемости среди всех сарком менее 1%. Первичной локализацией опухоли чаще всего является аорта и легочная артерия. Другие локализации составляют около 10% от всех наблюдений. Данная опухоль имеет крайне неспецифическую картину, характеризуется трудной диагностикой и плохим прогнозом. Основным методом лечения является хирургический – иссечение пораженного сосуда и окружающих тканей с интероперационным гистологическим исследованием, артериальная реконструкция. В литературе описано около 140 случаев интимальной саркомы. Мы приводим собственное наблюдение интимальной саркомы. В представленном клиническом наблюдении первичной локализацией опухоли была общая бедренная артерия. Больная поступила с клинической картиной ложной аневризмы бедренной артерии, которая была расценена как посттравматическая, без тромбоза или эмболии дистального русла и признаков ишемии конечности. Проводились неоднократные реконструктивные хирургические вмешательства по поводу диагностированной ложной аневризмы. Интраоперационная картина ничем не указывала на онкологический процесс. После выписки в течение полугодия было два повторных обращения по экстренным показаниям в связи с аррозивным кровотечением в зоне операции. Признаков парапротезной инфекции не было. Онкологический процесс был заподозрен при появлении и росте объемного образования в паховой области, что стало поводом для выполнения гистологического исследования. Окончательный диагноз был установлен в поздней стадии заболевания, когда радикальное хирургическое лечение было невыполнимо. Проводимое химиотерапевтическое лечение не дало существенного эффекта, что привело к неблагоприятному исходу.

Ключевые слова: опухоль сосуда, опухоль бедренной артерии, ложная аневризма, сосудистая опухоль, диагностика

Для цитирования: Игошин АС, Карабач ЮВ, Варданян АВ, Кислов ЭЕ, Левин АВ. Интимальная саркома общей бедренной артерии. *Атеротромбоз*. 2023;13(2):38–43. <https://doi.org/10.21518/at2023-010>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Intimate sarcoma of the common femoral artery

Alexander S. Igoshin[✉], <https://orcid.org/0000-0002-6197-6512>, Rabotaguru@gmail.comYuri V. Karabach, <https://orcid.org/0009-0006-6992-6575>, yu.karabach@ya.ruArshak V. Vardanyan, <https://orcid.org/0000-0002-0893-3740>, surgery-rmapo@rambler.ruEduard E. Kislov, <https://orcid.org/0000-0003-1704-3173>, kislovee75@mail.ruAlexey V. Levin, <https://orcid.org/0000-0001-7140-086X>, ssxsurgery@mail.ruBotkin City Clinical Hospital; 5, 2nd Botkin Proezd, Moscow, 125284, Russia

Abstract

Intimate sarcoma is a rare malignant tumor with a very poor prognosis. The incidence rate among all sarcomas is less than 1%. The primary localization of the tumor is most often the aorta and pulmonary artery. Other localizations account for about 10% of all observations. This tumor has an extremely nonspecific picture, is characterized by difficult diagnosis and poor prognosis. The main method of treatment is surgical – excision of the affected vessel and surrounding tissues with an interoperative histological examination, arterial reconstruction. About 140 cases of intimate sarcoma have been described in the literature. We present our own observation of intimate sarcoma. In the presented clinical case, the primary localization of the tumor was the common femoral artery. The patient was admitted with a clinical picture of a false femoral artery aneurysm, which was regarded as post-traumatic, without thrombosis or embolism of the distal bed and signs of limb ischemia. Repeated reconstructive surgical interventions were performed for a diagnosed false aneurysm. The intraoperative picture did not indicate any oncological process. After discharge, within six months there were two repeated requests for emergency indications in connection with erosive bleeding in the area of surgery. There were no signs of paraprosthesis infection. The oncological process was suspected with the appearance and growth of a voluminous formation of the inguinal region, which became the reason for performing a histological examination. The final diagnosis was made in the late stage of the disease, when radical surgical treatment was not feasible. The ongoing chemotherapeutic treatment did not have a significant effect, which led to an unfavorable outcome.

Keywords: vessel tumor, femoral artery tumor, false aneurysm, vascular tumor, diagnostics

For citation: Igoshin AS, Karabach YuV, Vardanyan AV, Kislov EE, Levin AV. Intimate sarcoma of the common femoral artery. *Atherothrombosis*. 2023;13(2):38–43. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/at2023-010>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Интимальная саркома является редкой злокачественной опухолью с очень плохим прогнозом. Частота встречаемости среди всех сарком менее 1% [1]. По данным ряда авторов, первичной локализацией опухоли чаще всего является аорта и легочная артерия. Другие локализации составляют около 10% от всех наблюдений [2–5]. В литературе описано около 140 случаев интимальной саркомы [6]. Мы приводим собственное наблюдение интимальной саркомы общей бедренной артерии.

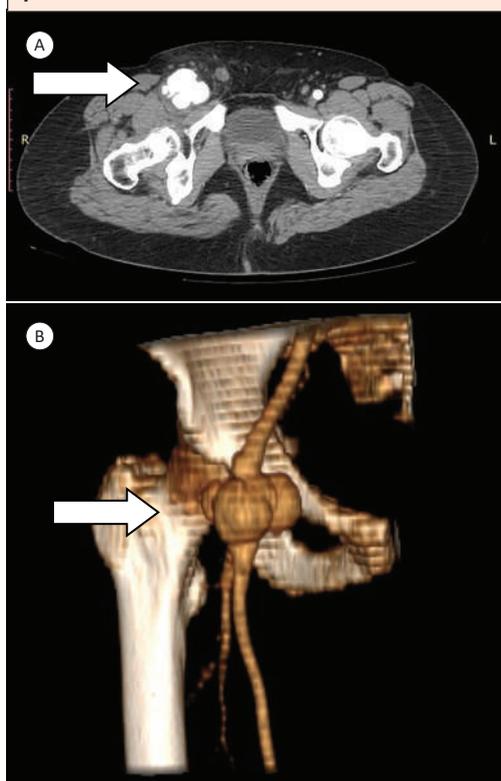
ИСТОРИЯ БОЛЕЗНИ

Больная В. 58 лет поступила по скорой помощи с жалобами на распирающую боль, отек правого бедра. Со слов больной, данные жалобы беспокоят в течение 5 дней. Около 2 нед. назад больной выполнялись инъекции неизвестным препаратом в правое бедро с целью омоложения в частном центре красоты. При осмотре отмечается гиперемия правого бедра, наличие пульсирующего, плотного, безболезненного образования 8 x 8 см в проекции бедренной артерии. При УЗ-исследовании имеется ложная аневризма на границе наружной подвздошной и общей бедренной артерий до 40 мм в диаметре. Аневризма сдавливает общую бедренную вену. Данных за тромбоз глубоких вен не получено. В лабораторных исследованиях отмечается лейкоцитоз до $12,4 \cdot 10^9$ без сдвига лейкоцитарной формулы. Остальные лабораторные показатели в пределах нормы. Выполнено мультиспиральная компьютерная томография брюшной аорты, подвздошных артерий и артерий нижних конечностей с в/в контрастированием. При исследовании

имеется ложная аневризма на границе наружной подвздошной и общей бедренной артерий справа размерами 47 x 36 x 47 мм. Аневризма неправильной округлой формы с перемычками внутри (рис. 1А, В). Инфильтрация прилежащих мягких тканей. Паховая лимфаденопатия.

Клиническая картина расценена как посттравматическая ложная аневризма

РИСУНОК 1. Визуализация бедренных артерий пациентки при поступлении
FIGURE 1. Admission imaging of the female patient's femoral arteries



А – МСКТ бедренных артерий при поступлении
В – 3D-реконструкция ложной аневризмы

правой общей бедренной артерии. Больная была оперирована. Под эндотрахеальным наркозом выполнено выделение ложной аневризмы общей бедренной артерии. Интероперационно отмечался выраженный рубцовый перипроцесс. Вскрыта ложная аневризма. Удалены гиалиновые тромбы с детритом. В аневризматической полости имеется аррозивный дефект общей бедренной артерии на протяжении 5 см на 1 см проксимальнее бифуркации артерии. Выполнено протезирование синтетическим протезом «Интервакуляр» 8 мм по типу конец в конец. Стенки аневризмы не иссекались в связи с вовлечением в рубцовый процесс мышц, бедренной вены и нерва. Гистологическое исследование не проводилось.

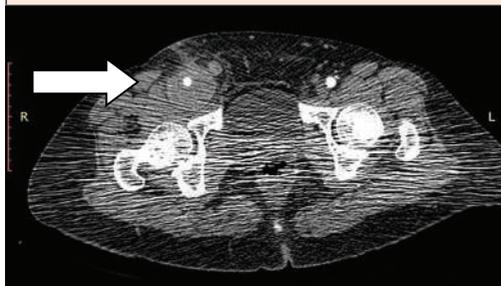
В послеоперационном периоде проводилась массивная антибактериальная терапия. Отмечалась лимфоррея послеоперационной раны, лимфостаз правой нижней конечности. Швы сняты на 18-е сут. после операции.

При контрольном осмотре через 3 мес. отек правой нижней конечности уменьшился, послеоперационный рубец в удовлетворительном состоянии, болевого синдрома, лихорадки, лейкоцитоза не наблюдалось. При контрольном КТ с в/в контрастированием анастомозы протеза в удовлетворительном состоянии (рис. 2). В зоне реконструкции имеется аваскулярное образование, которое было расценено как организованная гематома, стенки ложной аневризмы.

Повторное обращение через 5 мес. после первичной операции с жалобами на появление болей в правом бедре и резкое усиление отека правой нижней конечности. При поступлении отмечался выраженный отек, болезненность при пальпации правого бедра, анемия до 80 г/л, лейкоцитоз $11,7 \times 10^9$, лихорадки не было. При УЗ- и КТ-исследовании имеется объемное жидкостное скопление с затеками вдоль ложа глубокой бедренной

РИСУНОК 2. МСКТ бедренных артерий через 3 мес. после операции

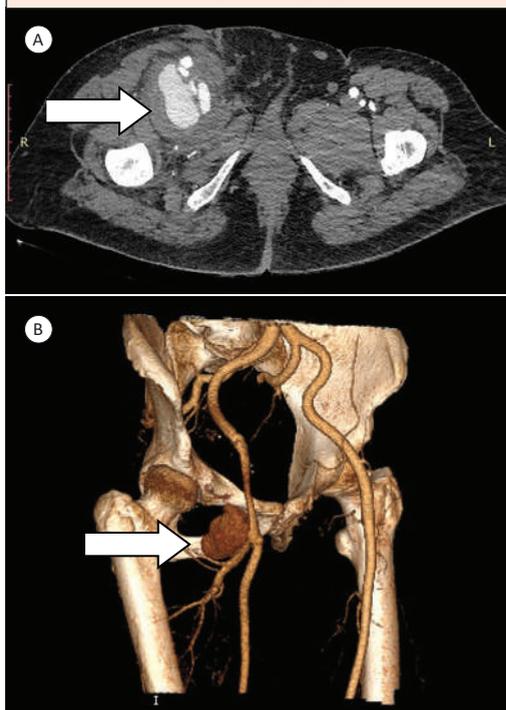
FIGURE 2. Multi-slice spiral CT scan of the femoral arteries 3 months after surgery



артерии объемом до 400 мл с густой взвесью и экстравазацией из дистального анастомоза (рис. 3А, В). Больная оперирована в экстренном порядке. При ревизии явных признаков инфицирования протеза не выявлено. Удалено большое количество сгустков различной степени организации и раневой детрит. Причина кровотечения – аррозия из дистального анастомоза общей бедренной артерии. Выполнено экстраанатомическое подвздошно-бедренное протезирование справа биологическим ксенопротезом 6 мм. Больная выписана на 28-е сут. после операции. Раны зажили первичным натяжением. Сохранялся отек правой нижней конечности.

Повторное обращение через 6 нед. с клиникой нарастающего болевого синдрома в правом бедре, лихорадкой до $40,0\text{ }^{\circ}\text{C}$, общим истощением. Выраженный плотный отек, гиперемия правого бедра и надлобковой области справа, лимфоотек правой голени. В лабораторных анализах анемия 53 г/л, лейкоцитоз $12,9 \times 10^9$, тромбоцитоз 688×10^3 . При УЗДС и КТ-ангиографии анастомозы состоятельны (рис. 4А, В). Имеется объемное образование правого бедра с переходом в малый таз вдоль сосудистого пучка и объемное образование в проекции глубокой бедренной артерии с неоваскулогенезом. Отмечаются множественные локусы распада опухоли. Больной

РИСУНОК 3. Визуализация ложной аневризмы
FIGURE 3. False aneurysm imaging



A – МСКТ ложной аневризмы из дистального анастомоза линейного протеза бедренной артерии
 B – 3D-реконструкция ложной аневризмы из дистального анастомоза линейного протеза бедренной артерии

дважды выполнялась тонкоигольная биопсия опухоли с цитологическим и гистологическим обследованием. Только при повторном исследовании выявлены единичные крупные клетки с опухолевыми неэпителиальными клетками с крупными ядрами. Верификация диагноза проведена при иммуногистохимическом исследовании. Опухолевые клетки экспрессируют только CD34 (фокальная реакция). С остальными антителами реакции отрицательные. С учетом клинических данных, морфологического и иммуногистохимического исследования установлен диагноз «Интимальная саркома, G3». Больная выписана для дальнейшего обследования и лечение под наблюдением онколога по месту

РИСУНОК 4. Визуализация опухоли
FIGURE 4. Tumour imaging



A – МСКТ опухоли малого таза
 B – МСКТ опухоли правого бедра

жительства. Проводилось химиотерапевтическое лечение (доксорубицин + ифосфамид) без существенного эффекта. Больная скончалась через 4 мес. после выписки.

ОБСУЖДЕНИЕ

По последней классификации ВОЗ интимальная саркома относится к злокачественной опухоли с периваскулярной эпителиоидноклеточной дифференцировкой [7]. Трудность диагностики заключается в разнообразных и неспецифических симптомах. Внутрипросветный рост опухоли приводит к тому, что первичным симптомом заболевания часто бывает эмболия или тромбоз артериального русла. Также в литературе описаны случаи образования аневризмы артерии и ее разрыв [5, 8]. Клиническими симптомами могут быть перемежающаяся хромота, боль в животе, боль в спине, усталость, выявление отдаленных метастазов. Предоперационная и интраоперационная картина, клинические

и рентгенологические признаки неспецифичны и не могут предсказать злокачественную онкопатологию. Помимо гистологического исследования со стандартными процедурами окрашивания, для постановки диагноза обязательно проведение иммуногистохимического анализа [2, 3].

Основным методом лечения является хирургический – иссечение пораженного сосуда и окружающих тканей с интратрансваскулярным гистологическим исследованием, артериальная реконструкция [3, 9]. Ряд публикаций описывают эффективное применение адьювантной химиотерапии. Лучевая терапия как самостоятельный метод лечения не используется.

Интимальная саркома имеет очень плохой прогноз. Средняя продолжительность жизни после установки диагноза около 7 мес. [3, 4]. Главным образом это связано с поздней диагностикой заболевания [10], с агрессивным характером роста, высоким потенциалом отдаленного метастазирования (20–100%).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В представленном клиническом наблюдении первичной локализацией опухоли была общая бедренная артерия. Больная поступила с клинической картиной ложной

аневризмы артерии, которая была расценена как посттравматическая. Тромбоза или эмболии дистального русла не было. Интраоперационная картина ничем не указывала на онкопроцесс. Лишь при последнем обращении, когда было выявлено объемное мягкотканое образование вдоль сосудистого пучка, было заподозрено онкозаболевание. Выполненное гистологическое и иммуногистохимическое исследование позволило установить диагноз. Хирургическое лечение не проводилось в связи с большой распространенностью онкопроцесса и тяжестью состояния больной. Ретроспективно, как нам представляется, имело место первичное опухолевое поражение общей бедренной артерии с деструкцией стенки и образованием ложной аневризмы. Фактор местной травмы бедра (инъекции), отсутствие клинических и рентгенологических признаков опухолевого процесса стали фатальными для больной. Клиническая картина заболевания была неотличима от посттравматической аневризмы бедренной артерии, что привело к поздней диагностике злокачественного характера заболевания.

Поступила / Received 30.08.2023
Поступила после рецензирования / Revised 16.11.2023
Принята в печать / Accepted 12.12.2023

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Leowardi C, Hinz U, Hormann Y, Wente MN, Mechtersheimer G, Willeke F et al. Malignant vascular tumors: clinical presentation, surgical therapy, and long-term prognosis. *Ann Surg Oncol*. 2005;12(12):1090–1101. <https://doi.org/10.1245/ASO.2005.09.002>.
2. Sebenik M, Ricci AJr, DiPasquale B, Mody K, Pytel P, Jee KJ et al. Undifferentiated intimal sarcoma of large systemic blood vessels: report of 14 cases with immunohistochemical profile and review of the literature. *Am J Surg Pathol*. 2005;29(9):1184–1193. <https://doi.org/10.1097/01.pas.0000159774.70288.7d>.
3. Thalheimer A, Fein M, Geissinger E, Franke S. Intimal angiosarcoma of the aorta: report of a case and review of the literature. *J Vasc Surg*. 2004;40(3):548–553. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2004.06.035>.
4. Seelig MH, Klingler PJ, Oldenburg WA, Blackshear JL. Angiosarcoma of the aorta: report of a case and review of the literature. *J Vasc Surg*. 1998;28(4):732–737. [https://doi.org/10.1016/s0741-5214\(98\)70104-1](https://doi.org/10.1016/s0741-5214(98)70104-1).
5. Staats P, Tavora F, Burke AP. Intimal sarcomas of the aorta and iliofemoral arteries: a clinicopathological study of 26 cases. *Pathology*. 2014;46(7):596–603. <https://doi.org/10.1097/PAT.0000000000000182>.
6. Ohnaka M, Kyogoku M, Nakajima H, Osada H, Meshii K, Kanemitsu N. Surgical resection of two independent primary intimal sarcomas in the left atrium. *Cardiovasc Pathol*. 2016;25(5):399–404. <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2016.06.003>.

7. Мацко ДЕ. Современные представления о морфологической классификации сарком мягких тканей и их практическое значение. *Практическая онкология*. 2013;(54):77–86.
Matsko DE. Modern ideas about the morphological classification of soft tissue sarcomas and their practical significance. *Practical Oncology*. 2013;(54):77–86. (In Russ.)
8. Choi SY, Min SK, Kim KI, Kim HY. Intimal angiosarcoma presenting with common femoral artery aneurysm. *J Vasc Surg*. 2012;56(3):819–821. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2012.03.034>.
9. Afzal AM, Alsahhar J, Podduturi V, Schussler JM. Undifferentiated Intimal Sarcoma of the Inferior Vena Cava with Extension to the Right Atrium and Renal Vasculature. *Case Rep Cardiol*. 2015;2015:812374. <https://doi.org/10.1155/2015/812374>.
10. Франк ГА. Проблемы морфологической классификации и диагностики опухолей мягких тканей. *Практическая онкология*. 2004;(20):231–236.
Frank GA. Problems of morphological classification and diagnosis of soft tissue tumors. *Practical Oncology*. 2004;(20):231–236. (In Russ.)

Вклад авторов:

Концепция статьи – А.С. Игошин, Ю.В. Карабач

Концепция и дизайн исследования – А.С. Игошин, Ю.В. Карабач

Написание текста – А.С. Игошин

Сбор и обработка материала – А.С. Игошин, Ю.В. Карабач

Обзор литературы – А.С. Игошин, Э.Е. Кислов, А.В. Левин

Перевод на английский язык – А.С. Игошин

Анализ материала – А.С. Игошин, Э.Е. Кислов

Статистическая обработка – А.С. Игошин, А.В. Левин

Редактирование – А.С. Игошин, А.В. Варданян

Утверждение окончательного варианта статьи – А.С. Игошин, Ю.В. Карабач, А.В. Варданян

Contribution of authors:

Concept of the article – Alexander S. Igoshin, Yuri V. Karabach

Study concept and design – Alexander S. Igoshin, Yuri V. Karabach

Text development – Alexander S. Igoshin

Collection and processing of material – Alexander S. Igoshin, Yuri V. Karabach

Literature review – Alexander S. Igoshin, Eduard E. Kislov, Alexey V. Levin

Translation into English – Alexander S. Igoshin

Material analysis – Alexander S. Igoshin, Eduard E. Kislov

Statistical processing – Alexander S. Igoshin, Alexey V. Levin

Editing – Alexander S. Igoshin, Arshak V. Vardanyan

Approval of the final version of the article – Alexander S. Igoshin, Yuri V. Karabach, Arshak V. Vardanyan

Информация об авторах:

Игошин Александр Сергеевич, сердечно-сосудистый хирург, Городская клиническая больница имени С.П. Боткина; 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 5; Rabotaguru@gmail.com

Карабач Юрий Валерьевич, заведующий отделением сердечно-сосудистой хирургии, Городская клиническая больница имени С.П. Боткина; 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 5; yu.karabach@ya.ru

Варданян Аршак Варданович, д.м.н., профессор, заведующий учебной частью кафедры хирургии, Городская клиническая больница имени С.П. Боткина; 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 5; surgery-rmapo@rambler.ru

Кислов Эдуард Евгеньевич, к.м.н., сердечно-сосудистый хирург, Городская клиническая больница имени С.П. Боткина; 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 5; kislovee75@mail.ru

Левин Алексей Владимирович, сердечно-сосудистый хирург, Городская клиническая больница имени С.П. Боткина; 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 5; ssxsurgery@mail.ru

Information about the authors:

Alexander S. Igoshin, Cardiovascular Surgeon, Botkin City Clinical Hospital; 5, 2nd Botkin Proezd, Moscow, 125284, Russia; Rabotaguru@gmail.com

Yuri V. Karabach, Head of the Department of Cardiovascular Surgery, Botkin City Clinical Hospital; 5, 2nd Botkin Proezd, Moscow, 125284, Russia; yu.karabach@ya.ru

Arshak V. Vardanyan, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the educational part of the Department of Surgery, Botkin City Clinical Hospital; 5, 2nd Botkin Proezd, Moscow, 125284, Russia; surgery-rmapo@rambler.ru

Eduard E. Kislov, Cand. Sci. (Med.), Cardiovascular Surgeon, Botkin City Clinical Hospital; 5, 2nd Botkin Proezd, Moscow, 125284, Russia; kislovee75@mail.ru

Alexey V. Levin, Cardiovascular Surgeon, Botkin City Clinical Hospital; 5, 2nd Botkin Proezd, Moscow, 125284, Russia; ssxsurgery@mail.ru



Успешное хирургическое лечение пожилого пациента с критической ишемией нижней конечности, инфицированным протезом и артериально-мочеточниковой фистулой

Н.Л. Баяндин¹, Г.Г. Кривобородов², М.Р. Хоконов², К.Х. Эминов^{2,3}, konstantineminov@mail.ru, А.С. Хавпачев², А.Ф. Фарзутдинов², В.Ю. Власов², Г.Р. Кадагивили², А.А. Пронченко², Н.С. Ефремов^{2,3}, А.А. Гонтарь², С.Р. Гиляревский^{2,4}, А.Ю. Щедрина², К.А. Ерусланова², А.Ю. Молчанова², Л.А. Алексанян², О.Н. Ткачева²

¹Городская клиническая больница № 15 имени О.М. Филатова; 111539, Москва, ул. Вешняковская, д. 23

²Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

³Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 119571, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 117

⁴Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

Резюме

В статье приведен пример успешного хирургического лечения пациента пожилого возраста с артериально-мочеточниковым свищом в условиях инфицированного сосудистого протеза после многочисленных артериальных реконструкций на аорто-подвздошном сегменте при участии мультидисциплинарной команды. Восстановление магистрального кровотока в аорто-подвздошной зоне с помощью шунтирования или протезирования относится к технически сложным операциям, особенно у пациентов с тяжелыми сопутствующими заболеваниями и при инфицировании ранее установленных протезов. Это связано с высокой частотой осложнений, которые, по разным источникам, колеблются от 19,2 до 45%. Методом выбора купирования критической ишемии в таких случаях может быть выполнение экстраанатомических реконструктивных вмешательств, которые являются малотравматичными. Применение указанной тактики нередко становится единственной возможностью сохранения конечности в такой клинической ситуации. Выраженный рубцово-спаечный процесс в брюшной полости и забрюшинном пространстве, обусловленный многочисленными реконструктивными операциями на инфраренальном отделе аорты, в ряде случаев может быть причиной стриктур мочеточника, что требует участия уролога при лечении таких пациентов. Артериально-мочеточниковая фистула (АМФ) относится к редким, но потенциально смертельным осложнениям. Несмотря на увеличение числа зарегистрированных случаев АМФ и клиническую осведомленность, не всегда распознается своевременно. Прогноз в таких случаях может зависеть от продолжительности периода между первыми клиническими проявлениями и началом лечения. В подавляющем большинстве случаев АМФ располагается в области пересечения мочеточника и бифуркации общей подвздошной артерии. Наиболее эффективным методом диагностики АМФ считается ангиография, хотя ее чувствительность составляет лишь 62%. По мнению большинства авторов, установка эндоваскулярного стент-графта при АМФ предпочтительнее по сравнению с открытым оперативным вмешательством (смертность составляет 4 и 11% соответственно). Однако в каждом конкретном случае тактику лечения определяют индивидуально.

Ключевые слова: хирургия геронтологических больных, атеросклероз, спаечный процесс брюшной полости, повторные операции на артериях, повреждения мочеточника, стент-графт подвздошной артерии

Для цитирования: Баяндин НЛ, Кривобородов ГГ, Хоконов МР, Эминов КХ, Хавпачев АС, Фарзутдинов АФ, Власов ВЮ, Кадагивили ГР, Пронченко АА, Ефремов НС, Гонтарь АА, Гиляревский СР, Щедрина АЮ, Ерусланова КА, Молчанова АЮ, Алексанян ЛА, Ткачева ОН. Успешное хирургическое лечение пожилого пациента с критической ишемией нижней конечности, инфицированным протезом и артериально-мочеточниковой фистулой. *Атеротромбоз*. 2023;13(2):44–55. <https://doi.org/10.21518/at2023-012>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Successful surgical treatment of an elderly patient with critical lower limb ischemia, infected graft and arterio-ureteral fistula

Nikolay L. Bayandin¹, Grigory G. Krivoborodov², Murat R. Khokonov², Konstantin Kh. Eminov^{2,3}, konstantineminov@mail.ru, Artur S. Khavpachev², Artur F. Farzutdinov², Vsevolod Y. Vlasov², Georgiy R. Kadagishvil², Aleksandr A. Pronchenko², Nikolay N. Efremov^{2,3}, Alina A. Gontar², Sergey R. Gilyarevskiy^{2,4}, Anna Yu. Shchedrina², Kseniia A. Eruslanova², Aleksandra Yu. Molchanova², Lianna A. Aleksanyan², Olga N. Tkacheva²

¹ Municipal Clinical Hospital No. 15 named O.M. Filatov; ; 23, Veshnyakovskaya St., Moscow, 111539, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

³ Pirogov National Medical Research University; 117, Leninsky Ave., Moscow, 119571, Russia

⁴ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

Abstract

The article describes an example of successful surgical treatment of an elderly patient with an arterio-ureteral fistula in the presence of an infected vascular graft after numerous arterial reconstructions on the aortoiliac segment with the multidisciplinary team support. Restoration of the magistral blood flow in the aortoiliac region using bypass surgery or graft implantation relates to a technically sophisticated surgeries, especially in patients with severe concomitant diseases and previously implanted graft infection. This is associated with the high incidence of complications, which varies from 19.2 to 45% according to different sources. In such cases, extra-anatomic reconstructive interventions that are low-traumatic may be the method of choice for relieving critical ischemia. This approach in most cases becomes the only opportunity to save a limb in such clinical situation. A pronounced cicatricial adhesion process in the abdomen and retroperitoneum caused by numerous reconstructive surgeries on the infrarenal aorta in some cases can be the cause of ureteral strictures, which requires the involvement of a urologist in the treatment of such patients. Arterio-ureteral fistula (AUF) is an uncommon but potentially lethal complication. Despite increased number of reported cases and clinical awareness, AUF is not always detected in a timely manner. The prognosis in such cases can vary depending on the time interval from onset of clinical symptoms to the start of treatment. In the vast majority of cases, the AUF is located at the site where the ureter crosses over the bifurcation of the common iliac artery. Angiography is deemed the most effective procedure to diagnose AUF, although its sensitivity is only 62%. According to most authors, implantation of an endovascular stent graft for AUF is preferred over open surgery (mortality rate is 4 and 11%, respectively). However, an individual treatment strategy is developed in each specific case.

Keywords: geriatric surgery, atherosclerosis, cicatricial adhesion process in the abdomen, repeated arterioplasty, ureteral injuries, stent-graft placed in iliac artery

For citation: Bayandin NL, Krivoborodov GG, Khokonov MR, Eminov KKh, Khavpachev AS, Farzudtinov AF, Vlasov VY, Kadagishvili GR, Pronchenko AA, Efremov NN, Gontar AA, Gilyarevskiy SR, Shchedrina AYU, Eruslanova KA, Molchanova AYU, Aleksanyan LA, Tkacheva ON. Successful surgical treatment of an elderly patient with critical lower limb ischemia, infected graft and arterio-ureteral fistula. *Atherothrombosis*. 2023;13(2):44–55. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/at2023-012>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Восстановление магистрального кровотока в аорто-подвздошной зоне с помощью шунтирования или протезирования относится к технически сложным операциям, особенно у пациентов с тяжелыми сопутствующими заболеваниями и при инфицировании ранее установленных протезов. Это связано с высокой частотой осложнений, которые по разным источникам колеблются от 19,2 до 45%¹ [1]. Методом выбора купирования критической

ишемии в таких случаях может быть выполнение экстраанатомических реконструктивных вмешательств, которые являются малотравматичными. Применение указанной тактики нередко становится единственной возможностью сохранения конечности в такой клинической ситуации.

Важно помнить, что выраженный рубцово-спаечный процесс в брюшной полости и забрюшинном пространстве, обусловленный многочисленными реконструктивными операциями на инфраренальном отделе аорты в ряде случаев может быть причиной стриктур мочеточника, что требует участия уролога при лечении таких пациентов.

Артериально-мочеточниковая фистула (АМФ) относится к редким, но потенциально смертельным осложнениям. Несмотря на увеличение числа зарегистрированных

¹ Белов ЮВ, Генс АП, Степаненко А.Б. Экстраанатомические шунтирования при нагноении протезов артерий нижних конечностей. В: *Результаты научных исследований по программной тематике: материалы науч.-практ. конф. М.; 1996, вып. 2. С. 207–216; Кунгурцев ВВ, Дибиров МД. Экстраанатомические шунтирования в хирургическом лечении окклюзионных заболеваний брюшной аорты и ее ветвей у больных пожилого и старческого возраста. В: *Актуальные вопросы геронтологии и гериатрической медицины: тезисы докладов.. Екатеринбург; 1996. С. 133–134.**

случаев АМФ и клиническую осведомленность, не всегда распознается своевременно. Прогноз в таких случаях может зависеть от продолжительности периода между первыми клиническими проявлениями и началом лечения. В подавляющем большинстве случаев АМФ располагается в области пересечения мочеточника и бифуркации общей подвздошной артерии [2]. Наиболее эффективным методом диагностики АМФ считается ангиография, хотя ее чувствительность составляет лишь 62%. По мнению большинства авторов, установка эндоваскулярного стент-графта при АМФ предпочтительнее по сравнению с открытым оперативным вмешательством (смертность составляет 4 и 11% соответственно). Но в каждом конкретном случае тактику лечения определяют индивидуально [3–8].

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациент К. 70 лет поступил в июле 2023 г. в отделение сердечно-сосудистой хирургии Российского геронтологического научно-клинического центра с клиническими проявлениями тяжелого стенозирующего атеросклероза магистральных артерий нижних конечностей с развитием признаков критической ишемии левой нижней конечности и наличием инфицированного подвздошно-бедренного протеза. По данным анамнеза, пациент в течение многих лет страдает распространенным атеросклерозом различной локализации. Выполнены многочисленные хирургические реконструктивные операции на инфраренальном отделе брюшной аорты:

2014 г. – подвздошно-бедренное шунтирование левой нижней конечности.

2018 г. – попытка тромбэктомии из подвздошно-бедренного шунта, перекрестное бедренно-бедренное шунтирование справа налево синтетическим протезом. В том же году развился тромбоз шунта, выполнена

срединная лапаротомия, ревизия проксимального анастомоза линейного аорто-бедренного шунта левой нижней конечности, попытка тромбэктомии (неудавшаяся), – повторное перекрестное подвздошно-бедренное решунтирование линейным синтетическим протезом.

При выполнении указанного вмешательства «артерией-донором» служил проксимальный отдел правой общей подвздошной артерии.

2019 г. – инфицирование протеза, развитие свища в левой подвздошно-паховой области.

2020 г. – частичное удаление инфицированного протеза, иссечение свищевого хода и перекрестное бедренно-бедренное шунтирование синтетическим протезом.

Вновь отмечали развитие свища с гнойным отделяемым. Проводилась антибактериальная терапия, достигнуто закрытие свищевого хода. Через 2–3 нед. после прекращения антибактериальной терапии свищ рецидивировал. В том же году выполнена операция перекрестного бедренно-бедренного решунтирования с использованием аутовены по поводу тромбоза шунта. Повторно отмечена тромботическая окклюзия аутовенозного шунта, проведены эндоваскулярные реконструктивные вмешательства, включавшие реканализацию и баллонную ангиопластику венозного бедренно-бедренного шунта.

2021 г. – баллонная ангиопластика аутовенозного шунта.

2021 г. – выполнено стентирование аутовенозного шунта.

2022 г. – аутовенозное протезирование проксимального фрагмента перекрестного шунта с неустойчивым положительным клиническим эффектом.

2022 г. – по поводу расширения чашечно-лоханочной системы правой почки

вследствие ятрогенной стриктуры правого мочеточника, приведшего к уретерогидронефрозу, был установлен внутренний мочеточниковый стент.

2023 г. – у пациента развились клинические проявления критической ишемии левой нижней конечности.

При поступлении в стационар у пациента не определялся подфасциальный отек мягких тканей голени. Лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ) левой нижней конечности составлял 0,4, отмечались трофические нарушения с изменением цвета мягких тканей 4-го и 5-го пальцев левой стопы. Пульсация на магистральных артериях на всех уровнях левой нижней конечности не определялась (рис. 1).

При госпитализации пациента имелись инструментальные подтверждения тромбоза перекрестного шунта (КТ-ангиография), наличия внутреннего мочеточникового стента справа, а также клинические

данные о наличии инфицированного протеза и свища в левой подвздошно-паховой области (рис. 2, 3).

РИСУНОК 2. Данные КТ-ангиографии (тромб. протез)
FIGURE 2. CT angiography findings (graft thrombosis)



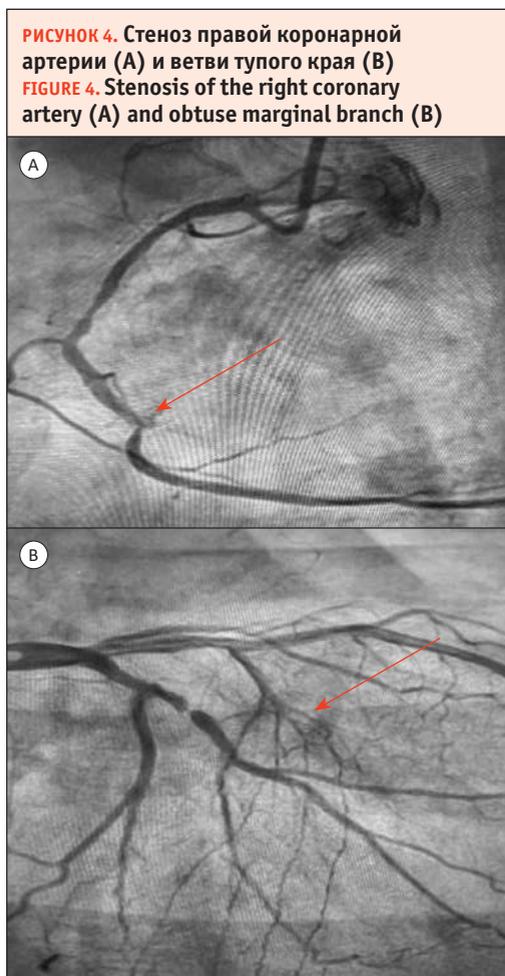
РИСУНОК 1. Критическая ишемия левой нижней конечности
FIGURE 1. Left critical lower limb ischemia



РИСУНОК 3. Свищ в левой подвздошно-паховой области
FIGURE 3. Left inguinal fistula

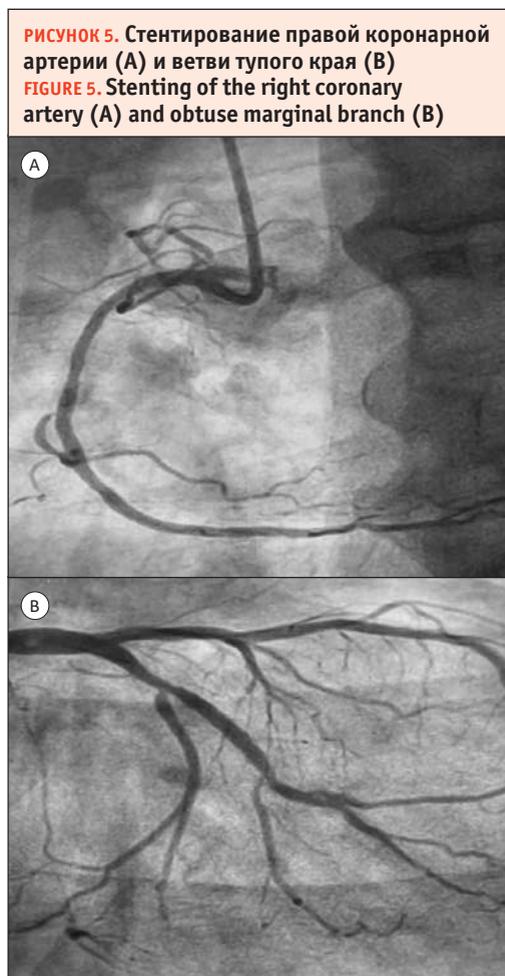


По данным обследования, выполненного в период пребывания пациента в стационаре, у пациента выявлены клинические проявления ишемической болезни сердца: стенокардия напряжения, соответствующая 3-му функциональному классу по классификации канадского общества специалистов по лечению сердечно-сосудистых заболеваний. Кроме того, у пациента имелась артериальная гипертония III степени, дислипидемия, хронический эрозивный гастрит и язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки в стадии ремиссии.



По данным коронарографии были выявлены стенозы правой коронарной артерии со стенозированием просвета до 75%, а также ветви тупого края со стенозированием просвета до 95%. В связи с этим выполнено стентирование указанных артерий (рис. 4, 5).

Учитывая критический характер ишемии левой нижней конечности, решено в срочном порядке выполнить оперативное вмешательство, направленное на восстановление кровотока в левой нижней конечности. Принимая во внимание множественные реконструктивные вмешательства на инфраренальном



отделе аорты, предполагаемое наличие выраженного рубцово-спаечного процесса в брюшной полости и забрюшинном пространстве, а также наличие инфицированного протеза в подвздошно-бедренной позиции слева, с формированием свища в левой подвздошно-паховой области, единственно возможным считали подключично-глубокобедренное шунтирование слева (в обход инфицированного очага), с удалением инфицированного протеза и иссечением свища.

21.06.2023 при сохранении двойной антиагрегантной терапии (с учетом сроков после выполнения стентирования коронарных артерий) первым этапом выполнено подключично-глубокобедренное шунтирование слева. Вторым этапом при ревизии свищевого хода и тракции за дистальный конец протеза произошел случайный отрыв в области проксимального анастомоза с подвздошной артерией и развитием артериального кровотечения. Следует отметить, что перед артериальной струей выделилось около 100 мл гноя. Кровотечение остановлено механической компрессией свищевого хода. Пациенту выполнена полная срединная лапаротомия. В брюшной полости и забрюшинном пространстве отмечался массивный рубцово-спаечный процесс, обусловленный множественными оперативными вмешательствами. При ревизии брюшной полости источник кровотечения не выявлен. В то же время в процессе выполнения данного этапа операции, отмечено значимое снижение артериального давления до 60/40 мм рт. ст., что потребовало от анестезиологов в экстренном порядке стабилизации гемодинамики, а от хирургов – дальнейшего поиска источника продолжающегося кровотечения. Отмечена макрогематурия. В просвете мочевого пузыря определялся сгусток крови объемом около 500 мл. В операционную вызван уролог. Выполнена ревизия мочевого

пузыря экстраперитонеальным доступом. Из полости мочевого пузыря удалено около 100 мл сгустков крови, отмечено смещение внутреннего мочеточникового стента в полость мочевого пузыря на 8 см и выделение крови из устья правого мочеточника помимо стента.

Анализ сложившейся ситуации позволил предположить кровотечение в просвет мочевого пузыря через возникшее сообщение между правой общей подвздошной артерией и мочеточником в зоне ранее сформированной стриктуры. Для ушивания дефекта правой общей подвздошной артерии произведена попытка выделения последней как внутрибрюшинно, так и забрюшинно, которые не увенчались успехом в связи с массивным склеротическим процессом. Механическая компрессия зоны предполагаемой АМФ привела к значимому снижению интенсивности выделения крови из устья правого мочеточника. Последующее перемещение мигрировавшей части стента в просвет мочеточника с формированием завитка в просвете ЧЛС правой почки (рентген-контроль) привело к полной остановке кровотечения со стабилизацией артериального давления до 90–100/50–60 мм рт. ст.

Принимая во внимание объем кровопотери около 1500 мл, безуспешность выделения зоны АМФ, а также отсутствие кровотечения в условиях стабильной гемодинамики коллегиально решено закончить оперативное вмешательство с последующей эндоваскулярной установкой стента-графта в зону дефекта общей правой подвздошной артерии. Операция закончена ушиванием стенки мочевого пузыря, эпицистостомией и дренированием брюшной полости.

После операции пациент в стабильном состоянии был переведен в отделение реанимации. Признаки критической ишемии нижней конечности регрессировали,

боли в ноге не рецидивировали. В послеоперационном периоде больному выполнена КТ-ангиография зоны реконструкции. Экстраанатомический шунт функционировал нормально (рис. 6).

На 5-е сут. послеоперационного периода развилась гематампонада мочевого пузыря вследствие кровотечения из верхних мочевыводящих путей. Больному выполнена цистоскопия и эвакуация сгустков крови из мочевого пузыря. По результатам выполненной повторной КТ-ангиографии анатомо-функциональное состояние верхних мочевыводящих путей слева удовлетворительное. Функция правой почки резко угнетена (контрастное вещество поступило в ЧЛС через 24 ч и отмечено расширение чашечек, лоханки и мочеточника до места ранее сформированной стриктуры мочеточника в области фистулы).

РИСУНОК 6. КТ-ангиография. Функционирование экстраанатомического шунта
FIGURE 6. CT angiography. Extra-anatomic bypass activity



По данным УЗИ в мочевом пузыре определялось наличие неизменной крови и сгустков, в связи с чем была использована активная промывная система для отмывания сгустков крови из мочевого пузыря. Отмечалось отхождение мочи с незначительной примесью старой измененной крови (кровавой сгусток в мочевом пузыре). Пациенту выполнено прямое ангиографическое исследование, в результате которого была подтверждена фистула из правой подвздошной артерии в правый мочеточник, вероятно травматического генеза. Неоднократные кровотечения из мочевого пузыря были следствием данной фистулы. Пациенту был установлен стент-графт в правую общую подвздошную артерию. По результатам контрольной ангиографии после установки стент-графта сообщение между артерией и мочеточником ликвидировано (рис. 7–9).

В последующем отмечены осложнения общего характера: динамическая кишечная непроходимость на фоне электролитных нарушений, постгеморрагическая анемия,

РИСУНОК 7. Визуализация сброса крови по фистуле
FIGURE 7. Visualization of blood shunting through a fistula



РИСУНОК 8. Позиционирование стент-графта
FIGURE 8. Stent graft placement



РИСУНОК 9. Установка стент-графта с закрытием дефекта в общей подвздошной артерии
FIGURE 9. Implantation of a stent graft and closure of the defect in the common iliac artery



транзиторное повышение азотистых шлаков, преходящая ишемия миокарда нижней стенки левого желудочка в отсутствие развития новых нарушений локальной сократимости.

Совместной работой мультидисциплинарной команды указанные осложнения устранены в условиях реанимационного отделения. Пациент выписан под наблюдение сосудистого хирурга и уролога по месту жительства с рекомендациями.

ОБСУЖДЕНИЕ

У ослабленных сосудистых пациентов оправдана тактика, направленная на уменьшение объема хирургического пособия для снижения риска развития осложнений. Это возможно при выполнении экстраанатомического шунтирования. При этом следует подчеркнуть миниинвазивность и меньший операционный риск. Такой метод имеет существенные преимущества в клинической ситуации, когда имеются гнойно-некротический процесс, выраженные рубцово-спаечные изменения и, в связи с этим, невозможность выполнения прямого аорто-бедренного шунтирования. Как было отмечено ранее, клиническая картина у больного осложнилась проявлением образования АМФ.

В зарубежной литературе упоминается о 445 клинических наблюдениях пациентов, оперированных по поводу АМФ [2]. У большинства из них в анамнезе были указания на имплантированные постоянные стенты мочеочочника, онкологические заболевания малого таза, лучевую терапию, а также выполнение операций на сосудах (в 80, 70, 53 и 26% случаев соответственно) и периодическое развитие микрогематурии, а в некоторых случаях и переходящую массивную гематурию [3, 4, 9].

Тактикой первого ряда при формировании АМФ считается эндоваскулярная установка стент-графта в общую подвздошную артерию. В доступной нам литературе сообщается о преимуществе эндоваскулярной хирургии перед открытой операцией по влиянию на смертность, связанную с АМФ [1, 3, 4, 9–12].

В представленном нами клиническом наблюдении наличие инфицированного протеза с исходом в свищ в подвздошно-паховой области и развитием критической ишемии левой нижней конечности, выраженный рубцово-спаечный процесс обусловливали выбор тактики экстраанатомического шунтирования, что и было выполнено с хорошим клиническим эффектом. Был удален инфицированный протез, при котором впервые выявлена сформировавшаяся АМФ, ставшая причиной развития кровотечения.

Возможный драматический сценарий с развитием массивной забрюшинной гематомы и соответствующей кровопотерей и критическим снижением АД у пациента не реализовался. Вероятно, это было обусловлено массивным рубцово-спаечным процессом, который ограничил возможное молниеносное распространение гематомы и дал хирургам шанс применить необходимый алгоритм действий по ликвидации непредвиденных угрожающих жизни осложнений. Последним этапом выполнена эндоваскулярная установка стент-графта в правую общую подвздошную артерию с закрытием АМФ.

Выводы

Литературные данные свидетельствуют о том, что пожилой и старческий возраст не должны рассматриваться в качестве противопоказаний к хирургическому лечению пациентов независимо от продолжительности и тяжести вмешательства, если клиническая ситуация обуславливает необходимость его выполнения.

При невозможности выполнения прямого аорто-бедренного шунтирования в качестве альтернативной тактики может выполняться экстраанатомическое шунтирование, особенно при наличии инфицированного очага и массивной распространенности рубцового процесса в области инфраренального отдела брюшной аорты.

Клиническая осведомленность, соответствующая предоперационная подготовка пожилого пациента с АМФ и мультидисциплинарный подход к его лечению обеспечивают безопасное и успешное хирургическое вмешательство. В таких случаях методом выбора является эндоваскулярная установка стент-графта.

Поступила / Received 19.09.2023

Поступила после рецензирования / Revised 21.11.2023

Принята в печать / Accepted 05.12.2023

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Zhane AK, Napso KhR. A metod of extra-anatomic-femoral prosthesis. *Klin Khir.* 1991;(11):61–62. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1806705/>.
2. Mahlkecht A, Bizzotto L, Gamper C, Wieser A. A rare complication of ureteral stenting: Case report of a ureteroarterial fistula and revision of the literature. *Arch Ital Urol Androl.* 2018;90(3):215–217. <https://doi.org/10.4081/aiaa.2018.3.215>.
3. Geevarghese R, Gupta N. Successful endovascular management of an arterioureteral fistula presenting with massive hematuria in a failed renal transplant. *J Endourol Case Rep.* 2020;6(2):73–76. <https://doi.org/10.1089/cren.2019.0095>.
4. Kaneko T, Sakamoto A, Yamada Y, Yamamoto M, Kondo H, Nakagawa T. Uretero-arterial fistula treated with endovascular stent graft following multiple interventions. *IJU Case Rep.* 2020;3(6):275–277. <https://doi.org/10.1002/iju5.12216>.
5. Omran S, Schafer H, Kapahnke S, Müller V, Bürger M, Konietschke F et al. Endovascular and open surgical options in the treatment of uretero-arterial fistulas. *Vascular.* 2021;29(5):672–681. <https://doi.org/10.1177/1708538120970823>.
6. Simon B, Neubauer J, Schoenthaler M, Hein S, Bamberg F, Maruschke L. Management and endovascular therapy of ureteroarterial fistulas: experience from a single center and review of the literature. *CVIR Endovasc.* 2021;4(1):36. <https://doi.org/10.1186/s42155-021-00226-6>.

7. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Int J Surg.* 2021;(88):105906. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>.
8. Augustin AM, Torre GD, Kocot A, Bley TA, Kalogirou C, Kickuth R. Endovascular therapy of arterioureteral fistulas. *Vasa.* 2021;50(3):193–201. <https://doi.org/10.1024/0301-1526/a000922>.
9. Titomihelakis G, Feghali A, Nguyen T, Salvatore D, DiMuzio P, Abai B. Endovascular management and the risk of late failure in the treatment of ureteroarterial fistulas. *J Vasc Surg Cases Innov Tech.* 2019;5(4):396–401. <https://doi.org/10.1016/j.jvscit.2019.06.010>.
10. Madonia M, Russo GI, Trignano E, Paliogiannis P, Cimino S, Corbu C, Morgia G. A case of gross haematuria due to an ureteric-iliac artery fistula. *Ann Ital Chir.* 2013;84(ePub):S2239 253X13021750. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24395028/>.
11. Guntau M, Hegele A, Rheinheimer S, Hofmann R, Mahnken AH. Balloon-expandable stent graft for treating ureteroiliac artery fistula. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2017;40(6):831–835. <https://doi.org/10.1007/s00270-017-1586-4>.
12. Horie K, Fujiwara T, Satoyoshi K, Munehisa M, Inoue N. Endovascular treatment of ureteroarterial fistula using a covered stent, evaluated by intravascular ultrasound: a case report. *CVIR Endovasc.* 2019;2(1):16. <https://doi.org/10.1186/s42155-019-0060-6>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Н.Л. Баяндин, Г.Г. Кривобородов, М.Р. Хоконов, К.Х. Эминов, А.С. Хавпачев, О.Н. Ткачева

Написание текста – М.Р. Хоконов, К.Х. Эминов, А.С. Хавпачев

Сбор и обработка материала – М.Р. Хоконов, К.Х. Эминов, А.С. Хавпачев, В.Ю. Власов, Г.Р. Кадагшвили, Н.С. Ефремов, А.А. Гонтарь, А.Ю. Щедрина, К.А. Ерусланова, А.Ф. Фарзутдинов

Обзор литературы – М.Р. Хоконов, К.Х. Эминов, А.С. Хавпачев, В.Ю. Власов, Г.Р. Кадагшвили, Н.С. Ефремов, А.А. Гонтарь, А.Ю. Щедрина, К.А. Ерусланова

Анализ материала – М.Р. Хоконов, К.Х. Эминов, А.С. Хавпачев, В.Ю. Власов, Г.Р. Кадагшвили, Н.С. Ефремов, А.А. Гонтарь, А.Ю. Щедрина, К.А. Ерусланова, О.Н. Ткачева

Редактирование – С.Р. Гиляревский, Л.А. Алексанян, А.А. Молчанова, А.А. Пронченко

Утверждение окончательного варианта статьи – О.Н. Ткачева

Contribution of authors:

Concept of the article – Nikolay L. Bayandin, Grigory G. Krivoborodov, Murat R. Khokonov, Konstantin Kh. Eminov, Artur S. Khavpachev, Olga N. Tkacheva

Text development – Murat R. Khokonov, Konstantin Kh. Eminov, Artur S. Khavpachev

Collection and processing of material – Murat R. Khokonov, Konstantin Kh. Eminov, Artur S. Khavpachev, Georgiy R. Kadagishvili, Nikolay N. Efremov, Alina A. Gontar, Anna Yu. Shchedrina, Kseniia A. Eruslanova, Artur F. Farzudinov

Literature review – Murat R. Khokonov, Konstantin Kh. Eminov, Artur S. Khavpachev, Vsevolod Y. Vlasov, Georgiy R. Kadagishvili, Nikolay N. Efremov, Alina A. Gontar, Anna Yu. Shchedrina, Kseniia A. Eruslanova

Material analysis – Murat R. Khokonov, Konstantin Kh. Eminov, Artur S. Khavpachev, Vsevolod Y. Vlasov, Georgiy R. Kadagishvili, Nikolay N. Efremov, Alina A. Gontar, Anna Yu. Shchedrina, Kseniia A. Eruslanova, Olga N. Tkacheva

Editing – Sergey R. Gilyarevskiy, Aleksandra Yu. Molchanova, Lianna A. Aleksanyan, Aleksandr A. Pronchenko

Approval of the final version of the article – Olga N. Tkacheva

Информация об авторах:

Баяндин Николай Леонардович, д.м.н., профессор, заведующий отделением кардиохирургии, Городская клиническая больница № 15 имени О.М. Филатова Департамента здравоохранения города Москвы; 111539, Москва, ул. Вешняковская, д. 23; drbayandin@mail.ru

Кривобородов Григорий Георгиевич, д.м.н., профессор кафедры, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0001-6433-4219>; dr.krivoborodov@yandex.ru

Хоконов Мурат Рамазанович, к.м.н., заведующий отделением кардиохирургии, Российский геронтологический научно-клинический центр, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0009-0001-4227-9463>; hokonov-murat@mail.ru

Эминов Константин Харлампиевич, врач сердечно-сосудистый хирург отделения кардиохирургии, Российский геронтологический научно-клинический центр, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0003-4434-8589>; konstantineminov@mail.ru

Хавпачев Артур Сулейманович, врач сердечно-сосудистый хирург отделения кардиохирургии, Российский геронтологический научно-клинический центр, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; arturkhavpachev@icloud.com

Фарзутдинов Артур Фаргатович, к.м.н., врач-анестезиолог-реаниматолог, заведующий отделением анестезиологии и реанимации, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0002-7439-8280>; artur.farzutdinov@gmail.com

Власов Всеволод Юрьевич, заведующий отделением рентген-эндоваскулярных методов диагностики и лечения, Российский геронтологический научно-клинический центр, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0002-0338-3217>; avrelliy@yandex.ru

Кадагшвили Георгий Робинзонович, врач эндоваскулярный хирург отделения рентген-эндоваскулярных методов диагностики и лечения, Российский геронтологический научно-клинический центр, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; kadagishvili0127@mail.ru

Пронченко Александр Анатольевич, к.м.н., заместитель главного врача по хирургии, Российский геронтологический научно-клинический центр, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; pronch-alex@yandex.ru

Ефремов Николай Сергеевич, к.м.н., врач-уролог отделения урологии, Российский геронтологический научно-клинический центр, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; доцент кафедры урологии, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 119571, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 117; <https://orcid.org/0000-0001-7785-3405>; nefr@yandex.ru

Гонтарь Алина Андреевна, врач-уролог отделения урологии, Российский геронтологический научно-клинический центр, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0002-7072-4026>; dr.gontar@yandex.ru

Гиляревский Сергей Руджерович, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории сердечно-сосудистого старения, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; профессор кафедры клинической фармакологии и терапии имени академика Б.Е. Вотчала, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; sgilarevsky@rambler.ru

Щедрина Анна Юрьевна, к.м.н., заведующий отделением кардиологии, Российский геронтологический научно-клинический центр, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0002-3981-4031>; ashedrina@rambler.ru

Ерусланова Ксения Алексеевна, к.м.н., заведующий лабораторией сердечно-сосудистого старения, врач-кардиолог, Российский геронтологический научно-клинический центр, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0003-0048-268X>; kae.07@mail.ru

Молчанова Александра Юрьевна, заместитель главного врача по терапии, Российский геронтологический научно-клинический центр, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; amolch1@yandex.ru

Александрян Лианна Александровна, д.м.н., профессор, главный врач, Российский геронтологический научно-клинический центр, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; aleksanyan_la@rgnkc.ru

Ткачева Ольга Николаевна, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, главный внештатный гериатр Министерства здравоохранения Российской Федерации; директор, Российский геронтологический научно-клинический центр; Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; Tkacheva@rambler.ru

Information about the authors:

Nikolay L. Bayandin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Municipal Clinical Hospital No. 15 named O.M. Filatov; 23, Veshnyakovskaya St., Moscow, 111539, Russia; drbayandin@mail.ru

Grigory G. Krivoborodov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6433-4219>; dr.krivoborodov@yandex.ru

Murat R. Khokonov, Cand. Sci. (Med.), Head of Department of Cardiac Surgery, Russian Gerontological Research and Clinical Center, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0009-0001-4227-9463>; hokonov-murat@mail.ru

Konstantin Kh. Eminov, Cardiovascular Surgeon, Department of Surgery, Russian Gerontological Research and Clinical Center, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4434-8589>; konstantineminov@mail.ru

Artur S. Khavpachev, Cardiovascular Surgeon, Department of Cardiac Surgery, Russian Gerontological Research and Clinical Center, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; arturkhavpachev@icloud.com

Artur F. Farzutdinov, Cand. Sci. (Med.), Anesthesiologist-Reanimatologist, Head of Anaesthesiology and Reanimation Department, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7439-8280>; artur.farzutdinov@gmail.com

Vsevolod Y. Vlasov, Head of X-ray Endovascular Diagnosis and Treatment Department, Russian Gerontological Research and Clinical Center, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0338-3217>; avrelliy@yandex.ru

Georgiy R. Kadagishvili, Endovascular Surgeon, X-ray Endovascular Diagnosis and Treatment Department, Russian Gerontological Research and Clinical Center, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; kadagishvili0127@mail.ru

Aleksandr A. Pronchenko, Cand. Sci. (Med.), Deputy Chief Medical Officer for Surgery, Russian Gerontological Research and Clinical Center, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; pronch-alex@yandex.ru

Nikolay N. Efremov, Cand. Sci. (Med.), Urologist, Department of Urology, Russian Gerontological Research and Clinical Center, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; Urologist, Department of Urology, Pirogov National Medical Research University; 117, Leninskiy Ave., Moscow, 119571, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7785-3405>; nefr@yandex.ru

Alina A. Gontar, Urologist, Department of Urology, Russian Gerontological Research and Clinical Center, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7072-4026>; dr.gontar@yandex.ru

Sergey R. Gilyarevskiy, Dr. Sci. (Med.), Professor, Leading Researcher, Laboratory of Cardiovascular Aging, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; Professor, Department of Clinical Pharmacology and Therapy named after Acad. B.E. Votchal, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; sgilarevsky@rambler.ru

Anna Yu. Shchedrina, Cand. Sci. (Med.), Head of Department of Cardiology, Russian Gerontological Research and Clinical Center, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3981-4031>; ashedrina@rambler.ru

Kseniia A. Eruslanova, Cand. Sci. (Med.), Head of Cardiovascular Aging Research Laboratory, Cardiologist, Russian Gerontological Research and Clinical Center, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0048-268X>; kae.07@mail.ru

Aleksandra Yu. Molchanova, Deputy Chief Medical Officer for Therapy, Russian Gerontological Research and Clinical Center, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; amolch1@yandex.ru

Lianna A. Aleksanyan, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Medical Officer, Russian Gerontological Research and Clinical Center, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; aleksanyan_la@rgnkc.ru

Olga N. Tkacheva, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Freelance Geriatrician of the Ministry of Health of the Russian Federation, Director, Russian Gerontological Research and Clinical Center, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; Tkacheva@rambler.ru