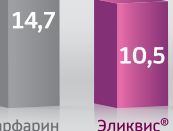


СНИЖЕНИЕ РИСКА КРОВОТЕЧЕНИЙ¹

-31%

Частота кровотечений, %



ЭЛИКВИС®
Доказанное превосходство в безопасности и эффективности*

СНИЖЕНИЕ РИСКА СМЕРТИ/ГОСПИТАЛИЗАЦИЙ¹

-17%

Частота смертей/госпитализаций, %



БОЛЬШИНСТВУ ТАКИХ ПАЦИЕНТОВ ЭЛИКВИС® ПОКАЗАН В ПОЛНОЙ ДОЗЕ 5 МГ 2 РАЗА В ДЕНЬ***,4**

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата ЭЛИКВИС®

Торговое название: Эликвис®, МНН: апиксабан. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Состав: одна таблетка содержит 2,5 мг и 5 мг апиксабана.

Показания к применению: - профилактика венозной тромбоэмболии у пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава. - Профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, имеющих один или несколько факторов риска (таких как инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе, возраст 75 лет и старше, артериальная гипертензия, сахарный диабет, сопровождающийся симптоматической артериальной гипертензией, фибрилляция сердца S и вазе по классификации NYHA). Исключение составляют пациенты с тяжелой и умеренно выраженным митральным стенозом или искусственными клапанами сердца. **Лечение:** тромбоза глубоких вен (ТГВ), тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), а также профилактики рецидивов ТГВ и ТЭЛА. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к апиксабану или любому другому компоненту препарата. Активная или клинически значимое кровотечение. Заболевания печени, сопровождающиеся нарушениями в системе свертывания крови и клинически значимый риск развития кровотечения. Заболевания или состояния, характеризующиеся значимым риском большого кровотечения, существующее в настоящее время или недавнее обострение язвенной болезни желудочно-кишечного тракта; наличие злокачественного новообразования с высоким риском кровотечения; недавнее повреждение головного или спинного мозга; недавно перенесенное оперативное вмешательство на головном или спинном мозге, а также на органе зрения; недавно перенесенный геморрагический инсульт; установленное или подозреваемое варикозное расширение вен пищевода; злокачественная гиперплазия эндометрия; анастомоз сосудов или выраженная внутрисосудистая или внутримозговая ишемия сосудов. Нарушение функции почек с клиренсом креатинина менее 15 мл/мин, а также применение у пациентов, находящихся на диализе. Возраст до 18 лет (данные о применении препарата отсутствуют); беременность (данные о применении препарата отсутствуют); период грудного вскармливания (данные о применении препарата отсутствуют). **Одновременное применение с любыми другими антикоагулянтными препаратами, включая нефракционированный гепарин (НФГ), низкомолекулярные гепарины (НМГ) (эноксапарин, далтепарин и др.), производные гепарина (фондапаринукс и др.), пероральные антикоагулянты (варфарин, ривароксабан, дабигатран и др.), за исключением тех ситуаций, когда пациент переводится на терапию или с терапии апиксабаном или если нефракционированный гепарин назначается в дозах, необходимых для поддержания проходимости центрального венозного или артериального катетера. Врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. **Побочное действие:** Частыми нежелательными реакциями были кровотечения (носовые, желудочно-кишечные, ректальные), кровотечения из десен, гематурия, кровоизлияния**

* У пациентов с ИАП (перенесенным ИС или ИМБ) по сравнению с варфаринем.

** Доза, зарегистрированная у пациентов с фибрилляцией предсердий.

*** 2,5 мг 2 раза в день при наличии сочетания двух или более из следующих характеристик — возраст 80 лет и старше, масса тела 60 кг и менее или концентрация креатинина в плазме крови $\geq 1,5$ мг/дл (133 мкмоль/л) или при клиренсе креатинина 15–29 мл/мин.

1. Lopes RD et al. N Engl J Med. 2019; 380: 1509–1524. 2. Cannon CP et al. N Engl J Med. 2017; 377: 1513–1524.

3. Gibson CM et al. N Engl J Med 2016; 375: 2423–2434. 4. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения ЭЛИКВИС®.



ООО «Пфайзер Инновации»
Россия, 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (блок С).
Тел.: +7 495 287 5000; факс: +7 495 287 5300. www.pfizer.com

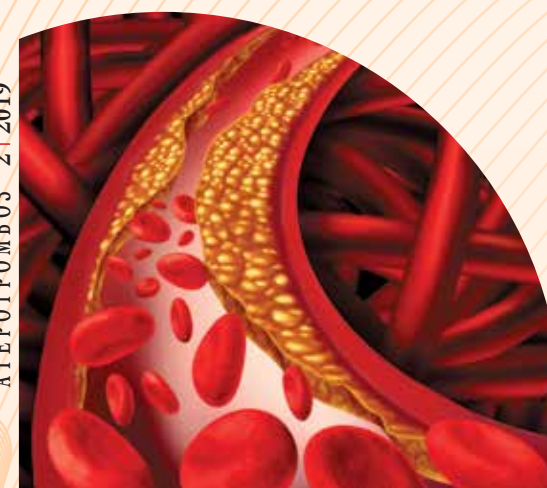
Реклама
PP-EU-RUS-0706 19.06.2019

АТЕРОТРОМБОЗ

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

ATHEROTHROMBOSIS • ATROTROMBOZ

АТЕРОТРОМБОЗ 2 | 2019



2 | 2019
WWW.ATHEROTROMBOZ.RU





СНИЖЕНИЕ РИСКА КРОВОТЕЧЕНИЙ¹

-31%

Частота кровотечений, %

14,7

Варфарин

10,5

Эликвис®

ЭЛИКВИС®
Доказанное превосходство в безопасности и эффективности*

СНИЖЕНИЕ РИСКА СМЕРТИ/ГОСПИТАЛИЗАЦИЙ¹

-17%

Частота смертей/госпитализаций, %

27,4

Варфарин

23,5

Эликвис®

БОЛЬШИНСТВУ ТАКИХ ПАЦИЕНТОВ ЭЛИКВИС® ПОКАЗАН В ПОЛНОЙ ДОЗЕ 5 МГ 2 РАЗА В ДЕНЬ***,4**

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата ЭЛИКВИС®

Торговое название: Эликвис®, МНН: апиксабан. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Состав: одна таблетка содержит 2,5 мг и 5 мг апиксабана.

Показания к применению: * Профилактика венозной тромбозии у пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава. * Профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, имеющих один или несколько факторов риска (таких как инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе, возраст 75 лет и старше, артериальная гипертензия, сахарный диабет, сопровождающийся симптоматической артериальной недостаточностью, функциональный класс I и выше по классификации NYHA). Исключение составляют пациенты с тяжелой и умеренно выраженным митральным стенозом или искусственными клапанами сердца. **Лечение:** тромбоза глубоких вен (ТГВ), тромбозии легочной артерии (ТЭЛА), а также профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к апиксабану или любому другому компоненту препарата. Активная или клинически значимое кровотечение. Заболевания печени, сопровождающиеся нарушениями в системе свертывания крови и клинически значимый риск развития кровотечения. Заболевания или состояния, характеризующиеся значимым риском большого кровотечения, существующее в настоящее время или недавнее обострение язвенной болезни желудочно-кишечного тракта; наличие злокачественного новообразования с высоким риском кровотечения; недавнее повреждение головного или спинного мозга; недавно перенесенное оперативное вмешательство на головном или спинном мозге, а также на органе зрения; недавно перенесенный геморрагический инсульт; установленное или подозреваемое варикозное расширение вен пищевода; злокачественная гиперплазия эндометрия; анаемия; выраженная внутрисосудистая или внутримозговая ишемия; изменение сосудов. Нарушение функции почек с клиренсом креатинина менее 15 мл/мин, а также применение у пациентов, находящихся на диализе. Возраст до 18 лет (данные о применении препарата отсутствуют). Беременность (данные о применении препарата отсутствуют). Период грудного вскармливания (данные о применении препарата отсутствуют). Одновременное применение с любыми другими антикоагулянтными препаратами, включая нефракционированный гепарин (НФГ), низкомолекулярные гепарины (НМГ) (эноксапарин, далтепарин и др.), производные гепарина (фондапаринукс и др.), парентеральные антикоагулянты (варфарин, ривароксабан, дабигатран и др.), за исключением тех ситуаций, когда пациент переводится на терапию или с терапией апиксабаном или если нефракционированный гепарин назначается в дозах, необходимых для поддержания проходимости центрального венозного или артериального катетера. Врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. **Побочное действие:** Частыми нежелательными реакциями были кровотечения (носовые, желудочно-кишечные, ректальное), кровотечения из десен, гематурия, кровоизлияния

в ткани (глазного яблока), кровооттек, гематома анемия, закрытая травма, тошнота. Перечень всех побочных эффектов представлен в полной версии инструкции по медицинскому применению. **Способ применения и дозы:** Препарат Эликвис® принимают внутрь, независимо от приема пищи. Для пациентов, которые не могут проглотить таблетку целиком, ее можно измельчить и развести (в воде, водной декстрозе, яблочном соке или поре) и незамедлительно принять внутрь. В качестве альтернативы, таблетку можно измельчить и развести в воде или 5% водном растворе декстрозы и незамедлительно ввести полученную суспензию через назоглоточный зонд. Лекарственное вещество в комбинированных таблетках сохраняет стабильность в воде, водной декстрозе, яблочном соке или поре до 4 часов. У пациентов с фибрилляцией предсердий: по 5 мг два раза в сутки. У пациентов с фибрилляцией предсердий дозу препарата снижают до 2,5 мг два раза в сутки при наличии сочетания двух или более из следующих характеристик – возраст 80 лет и старше, масса тела 60 кг и менее или концентрация креатинина в плазме крови $\geq 1,5$ мг/дл (133 мкмоль/л). У пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (с клиренсом креатинина 15–29 мл/мин) и фибрилляцией предсердий следует применять дозу апиксабана – 2,5 мг два раза в сутки. Не принимавшим ранее антикоагулянты пациентам с фибрилляцией предсердий, которым требуется проведение кардиоверсии, для достижения антикоагуляции возможно назначение по крайней мере 5 доз препарата по 5 мг 2 раза в сутки (2,5 мг в сутки, если пациент подходит под критерии снижения дозы) перед проведением процедуры. Если проведение кардиоверсии требуется до назначения 5 доз препарата Эликвис, возможно применение нагрузочной дозы апиксабана 10 мг по крайней мере за 2 часа до проведения процедуры с последующим приемом 5 мг 2 раза в сутки (2,5 мг в сутки, если пациент подходит под критерии снижения дозы). У пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава: 2,5 мг 2 раза в сутки (первый прием через 12–24 ч после оперативного вмешательства). У пациентов, перенесших эндопротезирование тазобедренного сустава, рекомендуемая длительность терапии составляет от 32 до 38 дней, коленного сустава – от 10 до 14 дней. **Лечение тромбоза глубоких вен, тромбозии легочной артерии (ТЭЛА):** По 2,5 мг два раза в сутки после как минимум 6 месяцев лечения тромбоза глубоких вен или ТЭЛА. Откажитесь от приема пищи. Срок годности: 3 года. Регистрационное удостоверение: ЛП-002007, ЛП-001475. Подробная информация содержится в Инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата, перед применением необходимо ознакомиться с полным текстом Инструкции. Дата версии: 31.05.2019.

* У пациентов с ИАП (перенесенным ИС или ИМБ) по сравнению с варфарином.

** Доза, зарегистрированная у пациентов с фибрилляцией предсердий.

*** 2,5 мг 2 раза в день при наличии сочетания двух или более из следующих характеристик – возраст 80 лет и старше, масса тела 60 кг и менее или концентрация креатинина в плазме крови $\geq 1,5$ мг/дл (133 мкмоль/л) или при клиренсе креатинина 15–29 мл/мин⁴.

1. Lopes RD et al. N Engl J Med. 2019; 380: 1509–1524. 2. Cannon CP et al. N Engl J Med. 2017; 377: 1513–1524. 3. Gibson CM et al. N Engl J Med 2016; 375: 2423–2434. 4. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения ЭЛИКВИС®.



ООО «Пфайзер Инновации»
Россия, 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (блок С).
Тел.: +7 495 287 5000; факс: +7 495 287 5300. www.pfizer.com

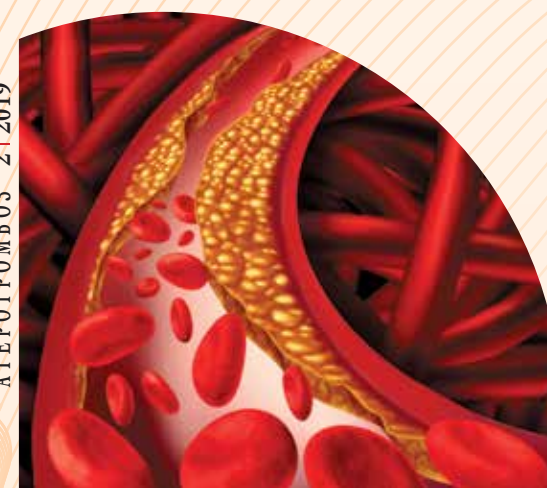
Реклама
PP-EU-RUS-0706 19.06.2019

АТЕРОТРОМБОЗ

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

ATHEROTHROMBOSIS • ATROTROMBOZ

АТЕРОТРОМБОЗ 2 | 2019



2 | 2019
WWW.ATROTROMBOZ.RU





Ксарелто® – единственный ПОАК*, рекомандованный Международным обществом по тромбозам и гемостазу в качестве альтернативы НМГ в терапии онкоассоциированных тромбозов



Лечение тромбоза глубоких вен
и тромбоза легочной артерии
и профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА



* Из зарегистрированных в РФ.

КСАРЕЛТО® Международное непатентованное наименование: ривароксабан. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. 1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 2,5/10/15/20 мг ривароксабана микроинкапсулированного. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** – профилактика смерти вследствие сердечно-сосудистых причин, инфаркта миокарда и тромбоза стента у пациентов после острого коронарного синдрома (ОКС), протекавшего с повышением кардиоспецифичных биомаркеров, в комбинационной терапии с ацетилсалициловой кислотой или с ацетилсалициловой кислотой и тиклопидином или тиклопидином (для таблеток 2,5 мг); – инсульта, инфаркта миокарда и смерти вследствие сердечно-сосудистых причин, а также профилактика острой ишемии конечностей и общей смертности у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) или заболеванием периферических артерий (ЗПА) в комбинационной терапии с ацетилсалициловой кислотой (для таблеток 2,5 мг); – профилактика венозной тромбоземболии (ВТЭ) у пациентов, подвергающихся большому ортопедическим оперативным вмешательствам на нижних конечностях (для таблеток 10 мг); – профилактика рецидивов тромбоза глубоких вен (ТГВ) или тромбоза легочной артерии (ТЭЛА) после как минимум 6 месяцев лечения ТГВ или ТЭЛА (для таблеток 10 мг); – профилактика инсульта и системной тромбоземболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения (для таблеток 15/20 мг); – лечение тромбоза глубоких вен и тромбоза легочной артерии и профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА (для таблеток 15/20 мг). **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** Повышенная чувствительность к ривароксабану или любому вспомогательному веществу таблеток; клинически значимые активные кровотечения (например, внутреннее кровоизлияние, желудочно-кишечное кровоизлияние), заболевания печени, протекающие с коагулопатией, которая обуславливает клинически значимый риск кровотечения, беременность и период лактации (период грудного вскармливания); детский и подростковый возраст до 18 лет; тяжелая степень нарушения функции почек (КлКр <15 мл/мин); сопутствующая терапия какими-либо другими антикоагулянтами, например, нефракционированным гепарином, низкомолекулярными гепаринами (энноксапарин, далтепарин и др.), производными гепарина (фундапаринукс и др.), пероральными антикоагулянтами (варфарин, апиксабан, дабигатран и др.), кроме случаев, когда пациент переводится с терапии или на терапию препаратом Ксарелто® или же когда НМГ назначается в низких дозах для поддержания проходимости центрального венозного или артериального катетера; наследственная непереносимость лактозы или галактозы (например, врожденный дефицит лактазы или глюкозогалактозная мальабсорбция) (в связи с наличием в составе таблеток для таблеток 2,5 мг лечения ОКС при помощи антиагрегатов в лечении, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку. Дополнительно для таблеток 10/2,5 мг: цирроз печени и нарушения функции печени класса В и С по классификации Чайлд-Пью. Дополнительно для таблеток 10/15/20 мг: повреждение или состояние, связанное с повышенным риском большого кровотечения (например, имеющаяся или недавно перенесенная желудочно-кишечная язва, наличие злокачественных новообразований с высоким риском кровотечения, недавние травмы головного или спинного мозга, операции на головном, спинном мозге или глазах, недавнее внутримозговое кровоизлияние, диагностированный или предполагаемый варикозное расширение вен пищевода, артериовенозные мальформации, аневризмы сосуда или большие аномалии сосуда головного или спинного мозга), с **ОСТОРОЖНОСТЬЮ:** – При лечении пациентов с повышенным риском кровотечения (в том числе при врожденной или приобретенной склонности к кровотечениям, неконтролируемой артериальной гипертонии, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки и тяжелой острой, недавно перенесенной язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, сосудистой ретинопатии, при бронхоэктазах или легочном кровоизлиянии в анамнезе); – При лечении пациентов со средней степенью нарушения функции почек (КлКр 30-49 мл/мин), получающих одновременно препараты, повышающие концентрацию ривароксабана в плазме крови; – При лечении пациентов с тяжелой степенью нарушения функции почек (КлКр 15-29 мл/мин); – Ривароксабан не рекомендуется к применению у пациентов, получающих системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы (например, кетоконазолом) или ингибиторами протазы ВИЧ (например, ритонавиром). – Пациенты с тяжелой степенью нарушения функции почек (КлКр 15-29 мл/мин), повышенным риском кровотечения и па-

циенты, получающие сопутствующее системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы или ингибиторами протазы ВИЧ, после начала лечения должны находиться под пристальным контролем для своевременного обнаружения осложнений в форме кровотечения. У пациентов, получающих одновременно лекарственные препараты, влияющие на гемостаз, например, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), антиагреганты, другие антитромботические средства или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норэпинефрина (СИОЗСН). Дополнительно для таблеток 10/15/20 мг: Пациенты с тяжелой почечной недостаточностью или повышенным риском кровотечения и пациенты, получающие сопутствующее системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы или ингибиторами протазы ВИЧ, после начала лечения должны находиться под пристальным контролем для своевременного обнаружения осложнений в форме кровотечения. Дополнительно для таблеток 10 мг: У пациентов с риском обострения язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки может быть оправдано назначение профилактического противоязвенного лечения. Дополнительно для таблеток 10/2,5 мг: недавно перенесенном внутримозговом или внутримозговом кровоизлиянии, при патологии сосудов спинного или головного мозга, после недавно перенесенной операции на головном, спинном мозге или глазах. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** Учитывая механизм действия, применение препарата Ксарелто® может сопровождаться повышенным риском скрытого или явного кровотечения из любых органов и тканей, которое может приводить к гемостатическим анемиям. Риск развития кровотечения может увеличиваться у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертонией и/или при совместном применении с препаратами, влияющими на гемостаз. Признаки, симптомы и степень тяжести (включая возможный летальный исход) варьируют в зависимости от локализации, степени тяжести или продолжительности кровотечения и/или анемии, гемостатических осложнений могут проявляться в виде слабости, бледности, головокружения, головной боли или необъяснимых отеков, одышки или шока, развитие которого нельзя объяснить другими причинами. В некоторых случаях вследствие анемии развивались симптомы ишемии миокарда, такие как боль в груди и стенокардия. Также часто отмечалось анемия (включая соответствующие лабораторные показатели), головокружение, головная боль, кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву), снижение артериального давления, гематома, носовое кровотечение, кровоизлияние десен, желудочно-кишечное кровоизлияние (включая ректальное кровоизлияние), боль в животе, диспепсия, тошнота, запор, диарея, рвота, кожный зуд (включая тяжелые случаи генерализованного зуда), кожная сыпь, эритема, конъюнктивит и подкожные кровоизлияния, боль в конечностях. Дополнительно из урогенитального тракта (включая гематурию и меноррагию), нарушение функции почек (включая повышение концентрации креатинина, повышение концентрации мочевины крови), лихорадка*, периферический отек, снижение общей мышечной силы и тонуса (включая слабость в ахилле), повышение активности печеночных трансаминаз, кровотечение после медицинской манипуляции (включая послеоперационную анемию и кровотечение из раны), гематома. *необследовались после больших ортопедических операций. **необследовались при лечении ВТЭ как очень частые у женщин моложе 55 лет. **Регистрационный номер:** для таблеток 2,5 мг: ЛП-002318. Актуальная версия инструкции от 30.01.2019; для таблеток 10 мг: ЛСР-009820/09. Актуальная версия инструкции от 28.08.2018; для таблеток 15/20 мг: ЛП-001457. Актуальная версия инструкции от 1.06.2018. **Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение и производитель:** Байер АГ, Германия. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкциях по применению. **ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis) - Международное общество по тромбозам и гемостазу.** Литература: 1. Khorana AA, Noble S, Lee AYY, et al. Role of direct oral anticoagulants in the treatment of cancer-associated venous thromboembolism: guidance from the SSC of the ISTH. J Thromb Haemost. 2018;16(9):1891-4.

РЕМЕДИУМ

ЖУРНАЛ О РЫНКЕ ЛЕКАРСТВ И МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНИКИ



АНАЛИТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
ДЛЯ ПРОФЕССИОНАЛОВ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО РЫНКА

Через редакцию вы можете оформить подписку
с любого номера, в т. ч. на электронную версию

Стоимость подписки на II полугодие 2019 г. – 6 600 руб.
Стоимость годовой подписки на 2020 г. – 12 000 руб.

За дополнительной информацией обращайтесь в отдел подписки
ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ».

Наш адрес: 105082, Москва, Бакунинская ул., 71, стр. 10.
Для корреспонденции: 105082, г. Москва, а/я 8.
Телефон: (495) 780-34-25. ФАКС: (495) 780-34-26.
E-mail: PODPISKA@REMEDIUМ.RU, WWW.REMEDIUМ.RU

ОФОРМИТЬ ПОДПИСКУ
ВЫ МОЖЕТЕ:

В любом почтовом отделении
России по каталогам:

- «Роспечать», индекс 47277
- «Пресса России», индекс 43043

У наших партнеров:

- Официальный дилер Ремедиум
Приволжье,
Нижний Новгород, т.: (831) 411-19-83

В подписных агентствах

- ООО «Информнаука»,
т.: (495) 787-38-73, (499) 152-54-81
www.informnauka.com

- ООО «Руспресса»,
т.: (495) 369-11-22, (495) 651-82-19

- ООО «Урал-пресс» (филиалы в
52 регионах РФ),
т.: (495) 789-86-36, www.ural-press.ru
- «Прессинформ», т.: (812) 786-58-29

Подписка в Беларуси

- «Белпочта», т.: (37517) 226-01-73, 205-41-81

Подписка в Казахстане

- «Казпочта», www.kazpost.kz
- «Дауыс», Алматы, т.: (727) 277-10-37

СЧЕТ № РМ/900-19					
№	Наименование товара	Единица измерения	Количество	Цена, руб.	Сумма, руб.
1	Подписка на журнал «Ремедиум» № 7-12 (июль – декабрь) 2019 г.	комплект	1	6 600,00	6 600,00
				Итого:	6 600,00
				В том числе НДС	600,00
				Всего к оплате:	12 000,00
К оплате: шесть тысяч шестьсот рублей 00 коп.					
Руководитель предприятия			_____ (Макарова Е. Н.)		



ОБРАЗЕЦ ЗАПОЛНЕНИЯ ПЛАТЕЖНОГО ПОРУЧЕНИЯ

Получатель: ИНН 7701669956\770101001	Сч. №	40702810438000059976
Банк получателя: ПАО «Сбербанк» г. Москва	БИК	044525225
	Сч. №	3010181040000000225

АТЕРОТРОМБОЗ ¹⁶⁺

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Учредитель: ООО «РеФарм Медиа»

Издатель: ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ»,
remedium@remedium.ru

Главный редактор

Грацианский Николай Андреевич – д.м.н., профессор, член Ассоциации специалистов в области лечения и профилактики атеротромбоза «Национальное общество по атеротромбозу» (Москва, Россия)

Ответственный за выпуск: А.Н. Хитров,
khitrov@remedium.ru

Ответственный секретарь: М.Н. Панарина

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

Сайт общества www.noat.ru,

Сайт журнала www.aterotromboz.ru

Адрес учредителя, издателя и редакции:
105005, Москва, набережная Академика
Туполева, д. 15, корп. 2.
Тел./факс: +7(495) 780-34-26.
Для корреспонденции: 105082, Москва, а /я 8

Выпуск издания подготовлен
ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ».

По вопросам размещения рекламы:
тел.: +7(495) 780-34-26

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 опубликованных материалов без письменного согласия редакции не допускается. Авторские материалы не обязательно отражают точку зрения и подход редакции.

Свидетельство о регистрации средства массовой информации ПИИ№ФС77-50962 от 27 августа 2012 г.
Типография ООО «Графика».
Дата выхода в свет: 17.12.2019.
Тираж: 12 000 экз.

Год основания журнала: 2008

Периодичность: 2 выпуска в год

Целью издания является изложение научной позиции Национального общества по атеротромбозу в разработке мер по контролю за развитием атеротромбоза, 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.

Важнейшими задачами журнала являются:

- повышение научной и практической квалификации врачей кардиологов, терапевтов, неврологов и сердечно-сосудистых хирургов;
- обеспечение скорейшей 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;
- информирование читателей о новейших протоколах, стандартах и рекомендациях международных врачебных обществ в области диагностики и лечения атеротромбоза;
- обсуждение и последующая публикация на страницах журнала отечественных согласительных документов, а также анонсирование мероприятий Национального общества по атеротромбозу;
- освещение административных документов, распоряжений и приказов Министерства здравоохранения Российской Федерации.

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.

К публикации в журнале приглашаются 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: RePharm Media LLC
Publisher: REMEDIUM GROUP LLC
remedium@remedium.ru

Editor in Chief

Nikolay A. Gratsiansky – Dr. of Sci. (Med.),
Professor, Member of the Association of
Specialists in Atherothrombosis Treatment
«National Atherothrombosis Society»
(Moscow, Russia)

National Atherothrombosis Society

Tel.: (499) 261-43-45, (499) 261-46-44,
(499) 263-24-53 www.noat.ru,
www.aterotromboz.ru

Address of the founder and editorial

office: 15/2, naberezhnaya Akademiya
Tupoleva, Moscow, 105005, Russia

The edition was prepared by

REMIUM GROUP LLC.

Responsible to sign-off:

A.N. Khitrov, khitrov@remedium.ru

Responsible secretary: M.N. Panarina

On advertising issues:

tel.: (495) 780-34-26

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.

No reproduction of any published articles
is permitted without prior, express written
permission of the editorial board.

The views and opinions of the author(s) do not
necessarily reflect the views and opinions of
the editorial board.

The mass media registration certificate ПИ
№ФС77-50962 of August 27, 2012.

The Issue was sent to the printer: 17.12.2019.

Circulation: 12,000 copies

The Journal aims to present the scientific position of the National Atherosclerosis Society about the development of measures that can be taken to prevent and manage 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 papers.

The most important objectives of the Journal are to:

- enhance the scientific and practical qualifications of cardiologists, general practitioners, neurologists and cardiovascular surgeons;
- ensure the early 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;
- inform readers about the latest protocols, standards and guidelines of international medical societies in the field of diagnosis and treatment of atherothrombosis;
- arrange discussions of the national consensus papers and publish the results of such discussions on the pages of the Journal, and announce the events of the National Atherosclerosis Society;
- cover the administrative documents, orders and decrees of the Ministry of Health of the Russian Federation.

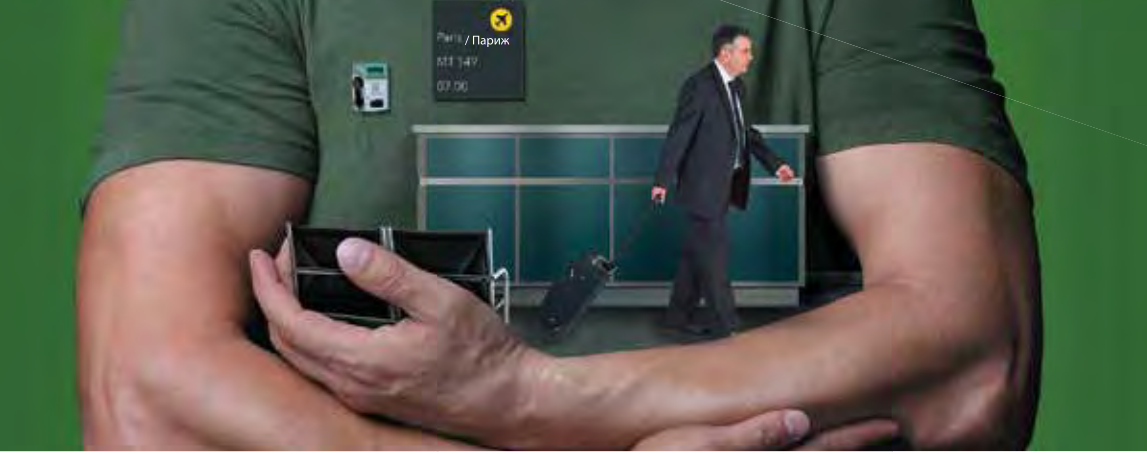
The scientific concept of the Journal involves the publication of the results of modern evidence-based studies in the field of atherothrombosis, welcoming the leading international and domestic experts to discuss the studies and formation of national consensus papers.

Foreign and domestic professionals working in the field of cardiology, neurology, laboratory diagnostics, cardiovascular surgery, clinical pharmacology, internal diseases are invited to publish their works in the Journal.

The journal is indexed in the following systems:



ФАРМАКОТЕРАПИЯ ОКС/ЧКВ ПОЗИЦИИ АНТИАГРЕГАНТА 1-Й ЛИНИИ¹



Для предупреждения тромботических осложнений у пациентов с ОКС, которым проводится ЧКВ³



Более выраженное действие по сравнению с клопидогрелом в снижении частоты ПКТ и ВКТ с 3-го дня и до 450 дней²



Среди пациентов, которым показан прасугрел (Эффент®) 10 мг, нет отличий от терапии клопидогрелом 75 мг по риску "больших" по классификации TIMI, не связанных с АКШ кровотечений²

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ*

Состав – Прасугрел гидрохлорид 5,491/10,98 мг, соответствует прасугрелу (составно) 5,00/10,00 мг. **Показания к применению** – Для предупреждения тромботических осложнений у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС), которым проводится ежедневное коронарное вмешательство (ЧКВ): пациентам с нестабильной стенокардией (НС) или инфарктом миокарда (ИМ); без подъема сегмента ST (ИМБСТ), которым проводится ЧКВ. Пациентам с ИМ в подъемном сегменте ST (ИМСПСТ), которым проводится первичное или отложенное ЧКВ. Для предупреждения тромбоза стента при ОКС. **Способ применения и дозы** – Внутрь, независимо от приема пищи. Недопустимо глотать таблетку перед приемом. Прием начинать сразу после окончания нагрузки дозы 60 мг. Далее принимать ежедневную поддерживающую дозу 10 мг. Пациенты с ИМ/ИМБСТ, которым проводится коронарная ангиопластика в течение 48 часов после госпитализации, должны принимать нагрузочную дозу только во время ЧКВ. Пациенты, принимающие прасугрел, также должны ежедневно принимать ацетилсалициловую таблетку (75–325 мг). У пациентов с ОКС, которым было проведено ЧКВ, преждевременное прекращение терапии любым антиагрегантом, включая Эффент®, может привести к повышенной риску тромбоза, ИМ или смерти вследствие основного заболевания. Рекомендуется лечение продолжительностью до 12 месяцев, если не возникнут показания для отмены препарата. Пациенты с массой тела < 60 кг прием начинают с однократной нагрузочной дозы 60 мг. Далее принимают ежедневную поддерживающую дозу 5 мг. Поддерживающая доза 10 мг не рекомендуется. Пациенты в возрасте ≥ 75 лет применение лекарственного препарата Эффент®, как правило, не рекомендуется, если лечение считается необходимым, то прием начинают с однократной нагрузочной дозы 60 мг, далее назначают ежедневную поддерживающую дозу 5 мг. Пациенты с почечной недостаточностью: коррекция дозы не требуется. Пациенты с почечной недостаточностью: для пациентов с умеренной почечной недостаточностью коррекция дозы не требуется (креатинин < 1,5 мг/дл или < 130 мкмоль/л). Дети и подростки не рекомендуется, так как данные об эффективности и безопасности недостаточны. **Противопоказания** – Установленная повышенная чувствительность к прасугрелу или к любому компоненту, входящему в состав препарата, состоящая с повышенным риском кровотечения (патологические кровотечения, например, при печеночной эвез), транзиторная ишемическая атака или инсульт в анамнезе; тяжелая печеночная недостаточность (класс С по шкале Чайлд – Пью); дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция; период грудного вскармливания; возраст до 18 лет; планируемое срочное аорто-коронарное шунтирование (АКШ), в связи с тем, что это связано с более высоким риском послеоперационного кровотечения. При проведении плановой АКШ рекомендована предшествующая (за 7 дней до планируемой операции) отмена прасугрела. **Особые указания** – Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП) может возникнуть менее чем через 2 недели после начала приема препарата. ТТП – серьезное заболевание, которое может привести к летальному исходу и требует срочного лечения. Включая плазмаферез. ТТП характеризуется тромбоцитопенией с геморрагическим синдромом, неврологическими нарушениями, нарушением функции почек и лейкоцитами. Хирургические вмешательства. Пациентам рекомендуется сообщать врачам, в том числе стоматологам, об истории прасугрела при планировании хирургических вмешательств или назначении новых лекарственных препаратов. Увеличение частоты кровотечений в 3 раза и их тяжести может наблюдаться у пациентов с АКШ в течение 7 дней после отмены прасугрела. Риск кровотечения у пациентов с ИМБСТ, принимающих нагрузочную дозу прасугрела в среднем за 4 часа перед диагностической коронарной ангиопластикой, увеличивая риск больших и малых кровотечений по сравнению с пациентами, принимающими нагрузочную дозу прасугрела во время ЧКВ. Пациентов следует предупреждать о возможном увеличении времени кровотечения на фоне приема прасугрела (в комбинации с АС) и о необходимости информировать врача о любых возникших кровотечениях. Гиперчувствительность, включая ангионевротический отек, сообщайте о случаях у пациентов, принимающих прасугрел, в том числе у пациентов с реакцией гиперчувствительности к другим тиазидиридам в анамнезе. Лактоза. Пациентам с редкими наследственными проблемами непереносимости галактозы, дефицитом лактазы, глюкозо-галактозной мальабсорбцией принимать препарат не следует. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами** – Варфарин с особой осторожностью в связи с возможностью увеличения риска кровотечения. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), в связи с возможностью увеличения риска кровотечения применение прасугрела на фоне постоянной терапии НПВП (включая ингибиторы ЦОГ-2) должно проводиться с особой осторожностью. Лекарственные средства, метаболизирующиеся изоферментом CYP2B6: прасугрел – стабильный ингибитор изофермента CYP2B6. У здоровых субъектов прасугрел на 25% снижает эффект гидроксиметилглюкозы – метаболита гипотензивного препарата, образующего изоферментом CYP2B6. Такой эффект может быть клинически выраженным, только когда прасугрел применяется совместно с препаратами, имеющими узкое терапевтическое окно и метаболизирующимися исключительно изоферментом CYP2B6 (например, циклофосфамид или эфавирен). Другие виды сочетанного применения препаратов: можно одновременно применять с препаратами, метаболизируемыми изоферментом цитохрома P450, включая статины, или с препаратами, являющимися индукторами или ингибиторами изофермента цитохрома P450. Также можно одновременно применять с АСХ, гепарином, дигоксином и препаратами, повышающими pH желудочного сока, включая ингибиторы протонной помпы и блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов. **Беременность и период грудного вскармливания** – Неизвестно, выделяется ли прасугрел в грудное молоко. В период грудного вскармливания применение препарата не рекомендуется. Прасугрел может назначаться во время беременности, только если потенциальная польза для матери оправдывает потенциальный риск для плода. **Влияние на способность управлять автомобилем и выполнять работы, требующие высокой скорости психических и физических реакций** – Не установлено. **Побочное действие** – Побочные эффекты, выявленные в ходе клинических исследований (при лечении ОКС). Кровотечения, не связанные с АКШ: «большие» кровотечения по классификации TIMI (угрожающие жизни, в том числе: фатальные; клинически выраженные внутримозговые кровотечения; требующие интратеорных препаратов; требующие хирургического вмешательства; требующие переливания крови (≥ 4 единицы)); «малые» кровотечения по TIMI. Кровотечения, связанные с АКШ: «малые» кровотечения по классификации TIMI (большие» кровотечения по классификации TIMI (фатальные, повторная операция, переливание ≥ 2 единиц крови, кровоизлияние в мозг). Побочные реакции геморрагического характера. Часто: гематома, носовое кровотечение, желудочно-кишечное кровотечение, экхимозы, гематурия, гематома в месте пункции сосуда, кровотечение в месте пункции, ушиб. Часто: внутриглазное кровоизлияние, кровоизлияние, ректальное кровотечение, кровотечение из десен, кровавый стул (гематоchez), забрюшинное кровотечение, подкожная гематома, кровотечение после проведения процедуры. Нежелательные реакции не геморрагического характера. Часто: анемия, кожная сыпь. Редко: тромбоцитопения. При использовании стандартных режимов дозирования прасугрела пациенты, перенесшие ранее инсульт или транзиторную ишемическую атаку, имеют больший риск развития инсульта или ТИА, чем пациенты с отсутствием этих заболеваний в анамнезе. Нежелательные реакции, выявленные методом сбора спонтанных сообщений. Редко: реакция гиперчувствительности, включая ангионевротический отек. Очень редко: тромбоцитопеническая пурпура. **Передозировка** – Фармакологические свойства. Антиагрегантное действие является антагонистом рецепторов класса P2Y₁₂ с дозой-зависимым эффектом и ингибирует активацию и агрегацию тромбоцитов. **Форма выпуска** – Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг.

и метаболизирующимися исключительно изоферментом CYP2B6 (например, циклофосфамид или эфавирен). Другие виды сочетанного применения препаратов: можно одновременно применять с препаратами, метаболизируемыми изоферментом цитохрома P450, включая статины, или с препаратами, являющимися индукторами или ингибиторами изофермента цитохрома P450. Также можно одновременно применять с АСХ, гепарином, дигоксином и препаратами, повышающими pH желудочного сока, включая ингибиторы протонной помпы и блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов. **Беременность и период грудного вскармливания** – Неизвестно, выделяется ли прасугрел в грудное молоко. В период грудного вскармливания применение препарата не рекомендуется. Прасугрел может назначаться во время беременности, только если потенциальная польза для матери оправдывает потенциальный риск для плода. **Влияние на способность управлять автомобилем и выполнять работы, требующие высокой скорости психических и физических реакций** – Не установлено. **Побочное действие** – Побочные эффекты, выявленные в ходе клинических исследований (при лечении ОКС). Кровотечения, не связанные с АКШ: «большие» кровотечения по классификации TIMI (угрожающие жизни, в том числе: фатальные; клинически выраженные внутримозговые кровотечения; требующие интратеорных препаратов; требующие хирургического вмешательства; требующие переливания крови (≥ 4 единицы)); «малые» кровотечения по TIMI. Кровотечения, связанные с АКШ: «малые» кровотечения по классификации TIMI (большие» кровотечения по классификации TIMI (фатальные, повторная операция, переливание ≥ 2 единиц крови, кровоизлияние в мозг). Побочные реакции геморрагического характера. Часто: гематома, носовое кровотечение, желудочно-кишечное кровотечение, экхимозы, гематурия, гематома в месте пункции сосуда, кровотечение в месте пункции, ушиб. Часто: внутриглазное кровоизлияние, кровоизлияние, ректальное кровотечение, кровотечение из десен, кровавый стул (гематоchez), забрюшинное кровотечение, подкожная гематома, кровотечение после проведения процедуры. Нежелательные реакции не геморрагического характера. Часто: анемия, кожная сыпь. Редко: тромбоцитопения. При использовании стандартных режимов дозирования прасугрела пациенты, перенесшие ранее инсульт или транзиторную ишемическую атаку, имеют больший риск развития инсульта или ТИА, чем пациенты с отсутствием этих заболеваний в анамнезе. Нежелательные реакции, выявленные методом сбора спонтанных сообщений. Редко: реакция гиперчувствительности, включая ангионевротический отек. Очень редко: тромбоцитопеническая пурпура. **Передозировка** – Фармакологические свойства. Антиагрегантное действие является антагонистом рецепторов класса P2Y₁₂ с дозой-зависимым эффектом и ингибирует активацию и агрегацию тромбоцитов. **Форма выпуска** – Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг.

АО «Сервье», Россия, 125196 г. Москва, Лесная ул., дом 7, этаж 7, 8, 9.
Тел.: (495) 937-0700, факс: (495) 937-0701, www.serwie.ru

Номер регистрационного удостоверения: ЛП-000675.
* Для получения полной информации, пожалуйста, обратитесь к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.
** Исследование Тригон-Темп 38.

АКШ – аорто-коронарное шунтирование. ВКТ – внутривенные конечные точечные/венозные тромбозы стента, смерть от сердечно-сосудистой причины, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт, иктеричная рвота/увраживание сетчатки глаза в течение 30 дней или повторная госпитализация при причине коронарного/ишемического события). ОКС – острый коронарный синдром, ПМК – перенесенное коническое тоном (нефатальный инфаркт, нефатальный инсульт, смерть от сердечно-сосудистой причины). ЧКВ – коронарное коронарное вмешательство.



1. Двойная антитромбоцитарная терапия при ишемической болезни сердца: обновленная версия 2017 года, Российский кардиологический журнал. 2018; 23(8): 113–163. 2. Antman E. M., Wiviott S. D., Murphy S. A. et al. Early and late benefits of Prasugrel in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: a TRITON-TIMI 38 (TRial to assess Improvement in Therapeutic Outcomes by optimizing platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis In Myocardial Infarction) analysis. J Am Coll Cardiol. 2008; 51 (21): 2028–2033 / Antman E. и соавт., Ранние и отдаленные преимущества прасугрела в лечении пациентов с ОКС и ЧКВ, исследование Тригон-Темп 38, журнал Американского колледжа кардиологов, 2008; 51(21): 2028–2033. 3. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Эффент® ЛП-000675 от 05.07.17.

Главный редактор

Грацианский Николай Андреевич – д.м.н., профессор, член Ассоциации специалистов в области лечения и профилактики атеротромбоза «Национальное общество по атеротромбозу» (Москва, Россия)

Заместители главного редактора

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

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

Редакционная коллегия

Добровольский Анатолий Борисович – д.б.н., профессор, ведущий научный сотрудник отдела клинических проблем атеротромбоза, Институт кардиологии им. А.Л. Мясникова 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)

Парфенов Владимир Анатольевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой нервных болезней и директор клиники нервных болезней им. А.Я. Кожевникова, Первый МГМУ имени И.М. Сеченова (Москва, Россия)

Покровский Анатолий Владимирович – д.м.н., профессор, академик РАН, президент Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов, Президент Европейского Общества по сосудистой хирургии, руководитель отделения хирургии сосудов, НИИЦ хирургии имени А.В. Вишневского, заведующий кафедрой клинической ангиологии и сосудистой хирургии, Российская академия последипломного образования (Москва, Россия)

Скворцова Вероника Игоревна – д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН, министр здравоохранения РФ (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 департаментов здравоохранения Тюменской области (Тюмень, Россия)

Редакционный совет

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)

Затеищikov Дмитрий Александрович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии, Центральная государственная медицинская академия УД Президента РФ, заведующий первичным сосудистым отделением, Городская клиническая больница № 51, член президиума секции неотложной кардиологии Российского кардиологического общества, член Европейского общества кардиологов, Европейского атеросклеротического общества, Американской ассоциации сердца (Москва, Россия)

Зотиков Андрей Евгеньевич – д.м.н., профессор, ведущий специалист отделения сосудистой хирургии, НИИЦ хирургии имени А.В. Вишневского (Москва, Россия)

Комаров Андрей Леонидович – д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела клинических проблем атеротромбоза, Институт кардиологии им. А.Л. Мясникова НИИЦ кардиологии (Москва, Россия)

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

Мазуров Алексей Владимирович – д.м.н., профессор, заведующий лабораторией клеточной агезии, 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, Центр лучевой диагностики Лечебно-реабилитационный центр Минздрава России (Москва, Россия)

Стаховская Людмила Лительевна – д.м.н., профессор, директор, НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта, кафедра фундаментальной и клинической неврологии и нейрохирургии, МБФ РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)

Фонякин Андрей Викторович – д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник, руководитель лаборатории кардионеврологии, Научный центр неврологии Российской академии наук (Москва, Россия)

Editor in Chief

Nikolay A. Gratsiansky – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Member of the Association of Specialists in Atherothrombosis Treatment «National Atherothrombosis Society» (Moscow, Russia)

Deputy Editor in Chief

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

Igor S. Yavelov – Dr. of Sci. (Med.), Leading Researcher, Department of Clinical Cardiology and Molecular Genetics, National Medical Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Moscow, Russia)

Editorial review board

Anatoly B. Dobrovolsky – Dr. of 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. of Sci. (Med.), Professor, Head of Angiology Department, Myasnikov Cardiology Institute, National Medical Research Center of Cardiology (Moscow, Russia)

Valery V. Kukharchuk – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Chief Researcher, Deputy Head of Department of Clinical Problems in Atherothrombosis, Myasnikov Cardiology Institute, National Medical Research Center of Cardiology (Moscow, Russia)

Vladimir A. Parfenov – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Nervous Diseases and Director of Kozhevnikov Clinic of Nervous Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Anatoly V. Pokrovsky – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, President of the Russian Society of Angiologists and Vascular Surgeons, President of the European Society for Vascular Surgery, Head of Vascular Surgery Department of Vishnevsky National Medical Research Center for Surgery Head of Clinical Angiology and Vascular Surgery Department, Russian Academy of Postgraduate Education (Moscow, Russia)

Veronika I. Skvortsova – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Minister of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia)

Sergey V. Shalaev – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Cardiology and Cardiac Surgery and Emergency Medical Care Course of Tyumen State Medical University, Honoured Scientist of the Russian Federation, Chief Specialist-Cardiologist of Health Departments of the Tyumen Region (Tyumen, Russia)

Editorial team

Tat'yana V. Vavilova, Dr. of Sci. (Med), Professor, Head of the Department of Laboratory Medicine and Genetics, V.A. Almazov National Medical Research Center, Chief External Expert Ministry of Health of Russia

Dmitry A. Zateichikov – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Therapy, Cardiology and Functional Diagnostics and Nephrology Course, the Central Clinical Hospital of the Presidential Administration of the Russian Federation, Head of Primary Vascular Department of City Clinical Hospital No. 51, Member of Presidium of Emergency Cardiology Section of the Russian Cardiological Society, Member of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society, American Heart Association (Moscow, Russia)

Andrei E. Zotikov – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Leading Specialist of Vascular Surgery Department of Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery (Moscow, Russia)

Andrei L. Komarov – Dr. of 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. of Sci. (Med), Deputy Head of the Fourth Cardiology Department, National Medical Research Center of Cardiology (Moscow, Russia)

Alexey V. Mazurov – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Cell Adhesion Laboratory, National Medical Research Center of Cardiology (Moscow, Russia)

Lyudmila P. Papayana – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Blood Coagulation Laboratory of the Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology of the Federal Medical and Biological Agency, the Federal State Budgetary Institution (St. Petersburg, Russia)

Valentin E. Simitsyn – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Center for Radiographic Diagnosis, Medical Rehabilitation Center of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Lyudmila V. Stakhovskaya – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Director of the Research Institute of Cerebrovascular Pathology and Stroke, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

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

АРТЕРИАЛЬНЫЕ И ВЕНОЗНЫЕ ТРОМБОЗЫ

А.Д. Эрлих

Использование ривароксабана в лечении пациентов с тромбозом глубоких вен или тромбозом болей легочной артерии 10

Е.П. Панченко

Пациент с ИБС и мультифокальным атеросклеротическим поражением (клинический разбор) 19

Ю.А. Федоткина, Е.П. Панченко

Профилактика венозных тромбозомболических осложнений у пациентов с активным онкологическим заболеванием, получающих медикаментозную противораковую химиотерапию в амбулаторных условиях. Роль апиксабана 46

АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

Е.Ю. Окшина, М.М. Лукьянов, С.Ю. Марцевич, С.С. Якушин, Н.П. Кутишенко, И.С. Явелов, А.Н. Воробьев, К.Г. Переверзева, А.В. Загребельный, К.А. Мосейчук, Н.А. Дмитриева, Е.В. Кудряшов, С.А. Бойцов, О.М. Драпкина

Сравнительная характеристика мультиморбидности, медикаментозного лечения и исходов у больных с сочетанием перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения и фибрилляции предсердий при наличии или отсутствии анамнеза инфаркта миокарда (данные регистров РЕГИОН) 56

И.А. Заиграев, И.С. Явелов

Тромбоз левого предсердия и/или его ушка при неклапанной фибрилляции предсердий: частота выявления и клинические факторы риска 68

Т.С. Сухинина, Р.М. Шахнович, Д.В. Певзнер, Т.Н. Веселова, Н.С. Жукова, И.Н. Меркулова, В.Н. Шитов, О.В. Стукалова, В.М. Миронов, С.К. Терновой, И.И. Староверов

Случай развития интрамуральной гематомы левого предсердия после проведения чрескожного коронарного вмешательства 80

М.В. Хруслов, М.А. Карпенко, Т.В. Вавилова, Т.А. Барбашина, А.С. Сорокина, Е.В. Ковалева, Д.В. Елисеева, Н.В. Васильева, Л.В. Сафронова, И.В. Пономарева, В.С. Кучеренко

Оценка эффективности и безопасности пероральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий в проспективном наблюдении 94

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

А.Е. Зотиков, В.Н. Гонтаренко, А.С. Ивандаев, В.Н. Цыганков, А.С. Кутовая

Хирургическое лечение атеросклеротических аневризм брюшного отдела аорты при подковообразной почке 103

А.Е. Зотиков, А.Ф. Харазов, А.С. Кутовая, Е.Г. Мыльцев, Д.А. Лаврентьев, В.А. Кульбак, В.Г. Азнауров

Особенности хирургического лечения гигантских атеросклеротических аневризм брюшного отдела аорты 116

ПРАКТИЧЕСКИЕ ВОПРОСЫ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИКОАГУЛЯНТОВ

Т.А. Барбашина, О.Ю. Махова

Клинический случай лизиса тромба ушка левого предсердия на фоне терапии дабигатраном у пациента с фибрилляцией предсердий, ранее получавшего варфарин 130

PREVENTION OF CARDIOVASCULAR DISASTERS AND STROKE

A.D. Erlikh

Rivaroxaban use in the treatment of patients with deep vein thrombosis or pulmonary embolism 10

E.P. Panchenko

Patient with CAD and multifocal arterial sclerotic disease (clinical discussion) 19

Yu.A. Fedotkina, E.P. Panchenko

Prophylaxis of venous thromboembolic complications in patients with active oncological disease, receiving medical anti-cancer chemotherapy in outpatient conditions. Role of apixaban 46

ACUTE CORONARY SYNDROME

E.Yu. Okshina, Mikhail M. Loukianov, Sergey Yu. Martsevich, Sergey S. Yakushin,

Natalia P. Kutishenko, Igor S. Yavelov, Alexander N. Vorobyev, Kristina G. Pereverzeva, Alexander V. Zagrebelnyy, Nadezhda A. Dmitrieva, Egor V. Kudryashov, Sergey A. Boytsov, Oxana M. Drapkina

Comparative characteristics of multimorbidity, drug treatment and outcomes in poststroke patients with atrial fibrillation and with or without history of myocardial infarction (registry REGION data) 56

Ivan A. Zaigrayev, Igor' S. Yavelov

Thrombus of left atrium and/or its appendage in case of non-valvular atrial fibrillation: frequency of detection and clinical risk factors 68

Tat'yana S. Sukhinina, Roman M. Shakhnovich, Dmitriy V. Pevzner, Tat'yana N. Veselova, Natal'ya S. Zhukova, Irina N. Merkulova, Viktor N. Shitov, Ol'ga V. Stukalova, Vsevolod M. Mironov, Sergey K. Ternovoy, Igor' I. Staroverov

Case of left atrium Intramural hematoma after percutaneous coronary intervention 80

Maksim V. Khruslov, Mikhail A. Karpenko, Tat'yana V. Vavilova, Tat'yana A. Barbashina, Anna S. Sorokina, Elena V. Kovaleva, Dar'ya V. Eliseeva, Natal'ya V. Vasiliev, Lyudmila V. Safronova, Irina V. Ponomareva, Vladimir S. Kucherenko

Evaluation of efficacy and safety of oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation in prospective follow-up 94

SURGERY

Andrey E. Zotikov, Vladimir N. Gontarenko, Aleksandr S. Ivandayev, V.N. TSYgankov, Aleksandra S. Kutovaya

Abdominal aortic aneurism repair in patients with fused kidney 103

Andrey E. Zotikov, Aleksandr F. Kharazov, Aleksandra S. Kutovaya, Evgeniy G. Myl'tsev, Dmitriy A. Lavrent'ev, Vladimir A. Kul'bak, Vladimir G. Aznaurov

Aspects of surgical treatment of giant atherosclerotic abdominal aortic aneurysms 116

PRACTICAL ISSUES IN THE MANAGEMENT OF ANTICOAGULANTS

Tat'yana A. Barbashina, Olesya Yu. Makhova

A clinical case of lysis of thrombus in the left atrial appendage in a patient with atrial fibrillation previously treated with warfarin 130

23 октября 2019 г. ушел из жизни известный российский кардиолог Николай Андреевич Грацианский

Н.А. Грацианский родился 9 августа 1942 г. в Иркутске. В 1959–1965 гг. учился во Втором Московском медицинском институте им. Н.И. Пирогова. Уже в студенческие годы проявил склонность к научной работе, занимаясь в студенческом научном кружке на кафедре госпитальной терапии № 1, возглавляемой крупнейшим советским терапевтом и кардиологом Павлом Евгеньевичем Лукомским. На кафедре П.Е. Лукомского Николай Андреевич окончил клиническую ординатуру (1965–1967 гг.), аспирантуру (1967–1970 гг.), работал в должности ассистента (1970–1977 гг.), сформировался как врач, научный работник и преподаватель. Здесь определилось основное направление его научных интересов – изучение периода обострения коронарной болезни сердца (инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии). В 1970 г. Н.А. Грацианский защитил кандидатскую диссертацию «Лечение шока при инфаркте миокарда».

С 1977 по 1989 г. Н.А. Грацианский работал во Всесоюзном кардиологическом научном центре (ВКНЦ) РАМН, первоначально в должности старшего научного сотрудника отделения неотложной кардиологии НИИ клинической кардиологии, затем – заведующего отделением ишемической болезни сердца НИИ профилактической кардиологии и ведущего научного сотрудника отдела сердечно-сосудистой хирургии НИИ клинической кардиологии. В 1986 г. защитил докторскую диссертацию «Клинические, ангиографические и гемодинамические характеристики нестабильной стенокардии и некоторые методы ее лечения».

Н.А. Грацианский известен как активный участник внедрения в отечественной медицине ряда инвазивных методов исследования сердечно-сосудистой системы у больных как с обострением, так и со стабильным течением коронарной болезни сердца (измерение центрального венозного давления, зондирование правых и левых отделов сердца, длительное измерение давления в легочной артерии и определение сердечного выброса методами разведения красителей и термодилуции у больных с инфарктом миокарда и нестабильной стенокардией, определение показателей гемодинамики инвазивными методами во время физической нагрузки, в том числе и для выявления ранних стадий сердечной недостаточности, применение тестов с эргометрином



во время коронарной ангиографии для оценки наклонности коронарных артерий к спазму, длительное зондирование коронарного синуса для изучения некоторых показателей метаболизма миокарда при его спонтанной ишемии), а также при некоторых других состояниях (биопсия миокарда, зондирование легочной артерии и определение параметров гемодинамики во время физической нагрузки).

Одной из первых в СССР группа, объединенная Н.А. Грацианским (В.В. Кухарчук, В.П. Мазаев), выполнила ангиопластику коронарной артерии. В 1980 г. он осуществил механическую перфорацию окклюзированной коронарной артерии при инфаркте миокарда.

В работах по изучению патогенеза и методов лечения кардиогенного шока Н.А. Грацианским дано обоснование целесообразности гемодинамического контроля проводимой терапии, установлен ряд новых патогенетических фактов, в частности, продемонстрировано наличие гиповолемии у части больных. Николай Андреевич был участником группы, внедрявшей внутри аортальную баллонную ангиопластику в качестве метода лечения этого типа шока.

В работах по нестабильной стенокардии выявлено разнообразие ангиографической картины с большой долей однососудистых поражений, дана характеристика основных методов лечения, установлена неэффективность фибринолитической терапии (что было практически важно, т.к. в то время этот метод активно пропагандировался). С помощью повторных эргометрических тестов была продемонстрирована роль преходящего коронарного спазма в происхождении «нестабильности» у многих больных. В исследовании с применением ангиографического контроля Н.А. Грацианский показал, что спазм умеренно стенозированной коронарной артерии в ряде случаев является причиной возникновения крупноочагового инфаркта миокарда.

Н.А. Грацианский был инициатором, организатором и участником работы в первом в СССР (во всяком случае, в области кардиологии) международном рандомизированном клиническом испытании, выполненном с применением двойного слепого метода (простагландин Е1 при стабильной стенокардии, 1982–1984 гг.).

В 1989–2016 гг. Н.А. Грацианский возглавлял лабораторию клинической кардиологии НИИ физико-химической медицины Минздрава РФ (сейчас ФГБУ «ФНКЦ физико-химической медицины» ФМБА России), где были продолжены уже проводимые и начаты новые работы.

Тесно связанным с предшествовавшими исследованиями коронарного спазма было изучение содержания простаноидов и активных тромбозитов в крови из коронарного синуса во время индуцированной и спонтанной ишемии миокарда. Установлено, что именно спонтанная ишемия ассоциировалась с активацией тромбоцитов и снижением уровня метаболитов простагландина.

Проведено экспериментальное и клиническое изучение диет, обогащенных со-3 полиненасыщенными жирными кислотами (ПНЖК). Показано, что потребление такой диеты замедляло формирование экспериментальной тромботической окклюзии коронарной артерии. Продemonстрировано и положительное действие обогащения питания со-3 ПНЖК на профиль липидов крови и гемостаз у больных КБС.

Начатое еще в НИИ профилактической кардиологии длительное наблюдение за больными впервые возникшей стенокардией выявило высокую частоту клинических ремиссий у этих больных. Повторные ангиографические исследования коронарных артерий позволили установить возможные механизмы возникновения ремиссий, в частности и спонтанную регрессию стенозов.

В дальнейшем основным направлением деятельности лаборатории в области острых коронарных синдромов было изучение гемостаза, применения антитромбоцитарных средств и статинов. Н.А. Грацианский был инициатором исследования эффектов ранней терапии статинами при острых коронарных синдромах. Проведенные работы явились одним из обоснований широкого внедрения этого метода лечения в клиническую практику.

Оценивались новые методы выявления некроза миокарда. В частности, была продемонстрирована возможность ранней диагностики ИМ с помощью определения сердечного белка, связывающего жирные кислоты, и показана прогностическая значимость повышения этого показателя как при инфаркте миокарда, так и при нестабильной стенокардии.

В работах по изучению различных аспектов вариабельности сердечного ритма и рефлекторных сердечно-сосудистых тестов продемонстрировано прогностическое значение их результатов у больных, перенесших инфаркт миокарда.

В течение практически всего периода деятельности лаборатории клинической кардиологии под руководством Н.А. Грацианского осуществлялось обследование и наблюдение членов семей лиц с преждевременной коронарной болезнью сердца. Проведенная работа позволила охарактеризовать родительские и собственные факторы риска атеросклероза у детей лиц, преждевременно заболевших коронарной болезнью сердца.

Н.А. Грацианский был инициатором организации независимых регистров острых коронарных синдромов РЕКОРД-1 и РЕКОРД-2, которые были осуществлены в 2008–2011 гг. под руководством и при участии сотрудников возглавляемой им лаборатории. Регистры выявили ряд особенностей медицинской помощи при острых коронарных синдромах в России и позволили определить пути ее совершенствования.

Н.А. Грацианский – автор более 300 научных трудов в области острых коронарных синдромов и клинических проблем атеросклероза, включая монографию «Острый коронарный синдром» и ряд глав в руководствах по кардиологии. Его труды опубликованы в отечественных и зарубежных журналах, доложены на российских и международных конференциях. Он вел активную научно-организационную и преподавательскую работу.

Николай Андреевич Грацианский проявлял активный интерес к поиску перспективных научных кадров: создал студенческий научный кружок в ВКНЦ, с момента организации



Использование ривароксабана в лечении пациентов с тромбозом глубоких вен или тромбозом легочной артерии

А.Д. Эрлих, ORCID: 0000-0003-0607-2673, e-mail: alexeyertikh@gmail.com

Городская клиническая больница №29 им. Н.Э. Баумана Департамента здравоохранения города Москвы; 123001, Россия, Москва, Госпитальная площадь, д. 2

Резюме

В настоящем материале собрана информация о возможностях использования ривароксабана, а также других не-витамин-К-ассоциированных оральных антикоагулянтов (НОАК) у пациентов с тромбозом легочной артерии (ТЭЛА) как в острый, так и в более поздний период заболевания. Вышедшие в свет в 2019 г. обновленные клинические руководства Европейского кардиологического общества несколько изменили правила лечения, установив, что если старт антикоагулянтной терапии планируется с оральных препаратов, то для этого предпочтительно использовать один из НОАК. Эффективность и безопасность ривароксабана при острой ТЭЛА была установлена в рандомизированном клиническом исследовании EINSTEIN-PE (рус.). В нем ривароксабан показал сопоставимую со стандартной терапией эффективность по предотвращению случаев повторной легочной эмболии, но при этом использование ривароксабана было связано с меньшим числом больших кровотечений. Рекомендуемая схема использования ривароксабана при острой ТЭЛА – 15 мг 2 раза в день в течение 21 дня, затем – 20 мг 1 раз в день в течение не менее 3 месяцев.

В материале изложены вопросы, связанные с необходимостью продления антикоагулянтного лечения сверх установленных стандартных сроков (3–6 месяцев), и вопросы выбора препарата для продленного лечения. Среди других НОАК ривароксабан обладает наиболее полной доказательной базой в отношении продленного лечения после ТЭЛА, так как его эффективность была доказана в нескольких исследованиях. Важно отметить, что ривароксабан является единственным НОАК, который по предотвращению развития повторной тромбозомии превосходил не только плацебо (в исследовании EINSTEIN-Extension), но и активный препарат (а именно аспирин в исследовании EINSTEIN-CHOICE). При этом ривароксабан был сопоставим как с плацебо, так и с аспирином по профилю безопасности.

Одной из новых позиций в современных клинических руководствах по лечению ТЭЛА является возможность использовать НОАК (ривароксабан и эдоксабан¹) у пациентов с активным онкологическим заболеванием. В отношении ривароксабана основанием для этого стали результаты исследования SELECT-D, в котором ривароксабан у пациентов с раком и ТЭЛА оказался эффективнее по предотвращению повторных событий по сравнению со стандартным лечением далтепарином, имея сравнимые показатели безопасности.

Таким образом, имеющиеся данные нескольких клинических исследований у пациентов с ТЭЛА (в острый и отдаленный периоды) подтверждают возможность активного применения ривароксабана в этой клинической ситуации.

Ключевые слова: ТЭЛА, НОАК, ривароксабан, антикоагулянт, эффективность, безопасность

Для цитирования: Эрлих А.Д. Использование ривароксабана в лечении пациентов с тромбозом глубоких вен или тромбозом легочной артерии. *Атеротромбоз*. 2019(2):10-18. doi: 10.21518/2307-1109-2019-2-10-18

Конфликт интересов: статья подготовлена к публикации при участии фармацевтической компании АО «Байер», однако это не повлияло на мнение автора.

Rivaroxaban use in the treatment of patients with deep vein thrombosis or pulmonary embolism

A.D. Ertikh, ORCID: 0000-0003-0607-2673, e-mail: alexeyertikh@gmail.com

City Clinical Hospital No. 29 them. NE Bauman of Moscow Health Department; 2, Gospitalnaya ploshchad, Moscow, 123001, Russia

¹ В настоящее время не зарегистрирован на территории РФ.

Abstract

This article contains information on the possibilities of using rivaroxaban and other non-vitamin K-associated oral anticoagulants (novel oral anticoagulant (NOAC)) in patients with pulmonary embolism (PE) in both acute and later stages of the disease. In 2019, the European Cardiology Society released updated clinical guidelines, which slightly changed the rules of treatment. The rules state that if the anticoagulant therapy is planned to be started with oral drugs, it is recommended to use one of NOACs. The results of the Einstein-PE randomized clinical study proved the efficacy and safety of rivaroxaban in acute pulmonary embolism. In this study, rivaroxaban showed efficacy for prevention cases of repeated pulmonary embolism that was noninferior to the standard therapy. On top of that, the use of rivaroxaban was associated with fewer large bleeding. The recommended regimen for the use of rivaroxaban in acute pulmonary embolism is 15 mg twice daily for 21 days, then 20 mg once daily for at least 3 months. The article outlines issues related to the need to extend anticoagulant treatment beyond the established standard terms (3-6 months) and issues of choosing a drug for extended treatment. Among other NOACs, rivaroxaban has the most comprehensive evidence base for extended treatment after PE, as its efficacy has been proven in several studies. It is important to note that rivaroxaban is the only NOAC, which was superior not only to placebo (in the EINSTEIN-Extension study), but also to the active drug (more precisely, aspirin in the EINSTEIN-CHOICE study) in preventing the development of re-thromboembolism. At the same time, the safety profile of rivaroxaban was comparable with both placebo and aspirin. The possibility to use NOACs (rivaroxaban and edoxaban) in patients with active oncological disease is one of the new positions in modern clinical guidelines for the treatment of |PE. As for rivaroxaban, the reason for this was the results of the SELECT-D study, in which rivaroxaban proved to be more efficient in preventing recurrence compared to the standard treatment with dalteparin, having comparable safety indicators in patients with cancer and PE. Thus, the available data from several clinical studies in patients with PE (in the acute and long-term periods) confirm the possibility of active use of rivaroxaban in this clinical situation.

Keywords: PE, NOAC, rivaroxaban, anticoagulant, efficacy, safety

For citation: Erlikh A.D. Rivaroxaban use in the treatment of patients with deep vein thrombosis or pulmonary embolism. *Aterotromboz = Atherothrombosis*. 2019(2):10-18. (In Russ.) doi: 10.21518/2307-1109-2019-2-10-18

Conflict of interest: the article was prepared for publication with the participation of Bayer pharmaceutical company, but this did not affect the author's opinion.

ВВЕДЕНИЕ

Развитие тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоз эмболии легочной артерии (ТЭЛА), согласно классической теории, обусловлено сочетанием состояния гиперкоагуляции, венозным стазом и эндотелиальной дисфункции. Активное воздействие на тромбиновое звено свертывания крови с помощью антикоагулянтов является ключевым звеном в лечении ТГВ и ТЭЛА [1].

Говоря об использовании антикоагулянтов в современной клинической практике, можно выделить несколько проблем: 1) выбор антикоагулянта с наиболее оптимальным соотношением эффективности (предотвращение смерти и эмболических событий) и безопасности (риск развития кровотечений); 2) сроки начала антикоагулянтного лечения и выбор сроков его окончания; 3) выбор антикоагулянта для отдельных групп пациентов.

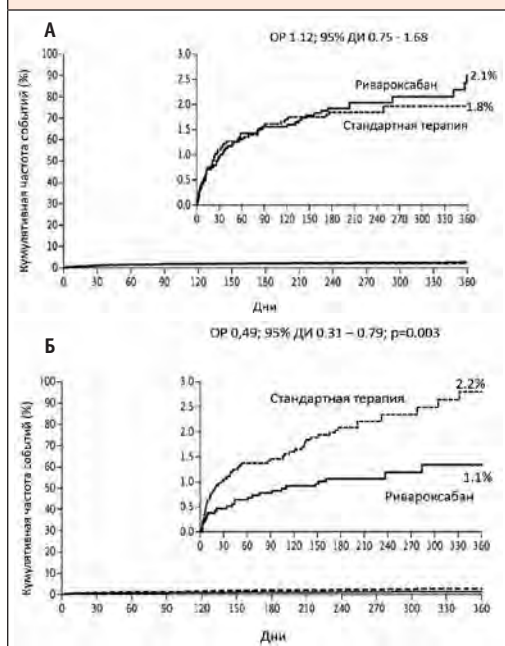
В настоящей работе будет сделан акцент на использовании препарата ривароксабан, который достаточно хорошо изучен у пациентов с ТГВ/ТЭЛА.

Тем интереснее это будет сделать, учитывая, что в 2019 г. вышли в свет обновленные клинические руководства Европейского общества кардиологов и Европейского респираторного общества по лечению пациентов с легочной эмболией [1].

ЛЕЧЕНИЕ ТЭЛА В ОСТРЫЙ ПЕРИОД

Одним из ключевых новшеств в антикоагулянтном лечении ТЭЛА является положение о том, что для пациентов, у которых в качестве стартового лечения может быть использован оральным антикоагулянт, рекомендовано использовать один из не-витаминов-К-ассоциированных оральных антикоагулянтов (НОАК) – аписабан, дабигатран, ривароксабан

РИСУНОК. Результаты исследования EINSTEIN-PE: частота тромбозмемболических событий (А) и частота больших кровотечений (Б)
FIGURE. EINSTEIN-PE study results: incidence of thromboembolic (A) and major bleeding events (B)



или эдоксабан¹. Это положение в современных руководствах относится к классу IA, то есть приносящее очевидную пользу и имеющее высокую доказательную базу.

Говоря о доказательной базе использования ривароксабана у пациентов с ТЭЛА, нужно отметить, что данные были получены в довольно крупном рандомизированном клиническом исследовании EINSTEIN-PE [2]. В нем сравнивались лечебные подходы с применением эноксапарина и последующим переходом на прием антагониста витамина К [АВК] (стандартная терапия) с приемом ривароксабана по схеме 15 мг 2 раза в сутки 3 недели, а затем 20 мг 1 раз в день. Всего

в исследование было включено 4832 пациента с симптоматической острой ТЭЛА независимо от наличия у них ТГВ. Через 3, 6 и 12 месяцев после рандомизации у включенных в исследование пациентов оценивали частоту развития повторной симптомной легочной эмболии (критерий эффективности), а также случаи развития больших или клинически значимых небольших кровотечений (критерий безопасности).

Результаты исследования показали, что по предотвращению повторных случаев ТЭЛА ривароксабан был не хуже «стандартной терапии»: 50 событий (2,1%) vs 44 события (1,8%) [относительный риск (ОР) 1,12; 95% доверительный интервал (95%ДИ) 0,75–1,68; p = 0,003 для отсутствия различий]. При сопоставимой эффективности ривароксабан в исследовании EINSTEIN-PE, несомненно, выиграл по безопасности: частота случаев больших кровотечений в группе ривароксабана была почти в два раза меньше, чем в группе стандартной терапии: 26 (1,1%) vs 52 случая (2,2%) [ОР 0,49; 95%ДИ 0,31–0,79; p = 0,003 для различия] [2].

Важно отметить, что в исследовании EINSTEIN-PE, как и в других, где есть группа пациентов, получавших антагонист витамина К, выявился очевидный недостаток этого лечения: сложность достижения целевого МНО. Даже в клиническом исследовании, где контроль за лечением традиционно куда строже, чем в реальной практике, время нахождения МНО в терапевтических значениях было в среднем 62,7%. При этом приверженность к приему ривароксабана свыше 80% была отмечена у 94,2% пациентов [2]. В целом результаты исследования EINSTEIN-PE концептуально совпадают с результатами клинических исследований с другими НОАК, куда включались пациенты как с ТЭЛА, так и с ТГВ: AMPLIFY с аписабаном [3], HOKUSAI VTE с эдоксабаном¹ [4] и RE-COVER I и II с дабигатраном [5, 6]. В каждом из этих исследований

¹ В настоящее время не зарегистрирован на территории РФ.

НОАК по эффективности не уступали стандартной терапии и превосходили ее по показателям безопасности. Так, в метаанализе этих исследований было показано, что применение НОАК по сравнению с АВК было связано с уменьшением частоты больших кровотечений на 31% (ОР 0,61; 95%ДИ 0,45–0,83) при статистически неразличимой частоте повторных тромбозов (ОР 0,90; 95%ДИ 0,77–1,06) [7].

Клинические рекомендации определяют состояния, при которых НОАК не должны использоваться у пациентов с ТГВ/ТЭЛА: а) выраженная почечная дисфункция (клиренс креатинина <30 мл/мин), б) беременность или грудное вскармливание, в) антифосфолипидный синдром (АФС) и г) признаки высокого риска с нестабильной гемодинамикой, требующие проведения тромболитической терапии [1].

Говоря о выборе того или иного НОАК для стартового лечения ТЭЛА, надо отметить, что не было ни одного исследования, в котором бы проводилось прямое сравнение различных НОАК между собой. Поэтому как ривароксабан, так и другие НОАК могут быть использованы в качестве антикоагулянтного лечения при ТЭЛА (лечение дабигатраном должно быть начато только после 5 дней применения парентерального антикоагулянта). При этом, назначая тот или иной препарат в острый период ТЭЛА, врач должен примерно представлять, есть ли у пациента необходимость продлить антикоагулянтное лечение сверх стандартных 3–6 месяцев [1].

ВЫБОР ДЛИТЕЛЬНОСТИ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ И ВЫБОР АНТИКОАГУЛЯНТА ДЛЯ ПРОДЛЕННОГО ЛЕЧЕНИЯ

Положения клинических руководств 2019 г. определяют особенности выбора длительности антикоагулянтного лечения после ТГВ/ТЭЛА:

- Антикоагулянтное лечение в терапевтических дозах рекомендовано всем пациентам на срок не менее 3 месяцев (класс IA).
- Пациентам с первым эпизодом ТГВ/ТЭЛА, вторичным к значимому преходящему/обратимому фактору риска, рекомендовано прекращение терапевтического использования оральное антикоагулянта через 3 месяца (класс IB).
- Неопределенное по длительности лечение оральными антикоагулянтами в терапевтических дозах рекомендовано пациентам с повторным эпизодом венозной эмболии, не связанным со значимым преходящим или обратимым фактором риска (класс IB).
- Пациентам с АФС рекомендовано лечение антагонистом витамина К на неопределенно долгое время (класс IB).
- Продление на неопределенное время лечения оральными антикоагулянтами должно быть рассмотрено у пациентов с первым эпизодом ТЭЛА без явных выявляемых факторов риска (класс IIaA).
- Продление на неопределенное время лечения оральными антикоагулянтами должно быть рассмотрено у пациентов с первым эпизодом ТЭЛА, связанным с персистирующим фактором риска, но не АФС (класс IIaC).
- Продление на неопределенное время лечения оральными антикоагулянтами должно быть рассмотрено у пациентов с первым эпизодом ТЭЛА, связанным с незначимым преходящим или обратимым фактором риска (класс IIaC).

В *таблице* представлены различные факторы, определяющие риск повторных эпизодов ТЭЛА в течение длительного времени.

Можно видеть, что есть довольно большая группа пациентов, которым будет требоваться продление антикоагулянтной терапии свыше 3 месяцев, хотя для многих пациентов с низким и промежуточным риском можно будет принять решение о прекращении антикоагулянтной терапии. Это решение порой приходится принимать с учетом дополнительных факторов

продления и прекращения антикоагулянтного лечения.

К дополнительным факторам продленной антикоагуляции может относиться мужской пол, повышенный уровень D-dimer или сохраняющиеся УЗДГ-признаки венозного тромбоза в конце стандартной антикоагулянтной терапии.

К дополнительным факторам возможно прекращения антикоагулянтного лечения относятся признаки высокого риска кровотечения: 1) пожилой возраст (особенно >75 лет); 2) предшествующие кровотечения (не связанные с обратимой или излечиваемой причиной); 3) активный рак; 4) предшествующий инсульт (и геморрагический, и ишемический); 5) сопутствующая антитромбоцитарная терапия или лечение нестероидными противовоспалительными препаратами (которые должны

быть исключены по возможности); 6) хроническая почечная дисфункция; 7) другие серьезные острые или хронические заболевания; 8) плохой контроль антикоагулянтной терапии (относится к пациентам, принимающим АВК) [1].

Говоря о выборе антикоагулянта для продления лечения ТЭЛА можно сказать, что ривароксабан является в этом отношении наиболее изученным. Первым исследованием, в котором была показана возможность его использования для продления антикоагулянтного лечения, стало исследование EINSTEIN-Extension [8]. В это двойное слепое плацебо-контролируемое исследование включались пациенты, которые уже участвовали в исследованиях EINSTEIN-PE и EINSTEIN-DVT из-за ТЭЛА или ТГВ соответственно. Через запланированные 6 или 12 месяцев антикоагулянтного лечения пациенты были рандомизированы либо к продолжению приема

ТАБЛИЦА. Риск повторных эпизодов ТЭЛА в течение длительного времени, основанный на различных факторах риска

TABLE. Long-term risk of episodes of recurrent PE based on various risk factors

Риск повтора ТЭЛА	Категории факторов риска	Примеры
Низкий (<3% в год)	Большие преходящие или обратимые факторы риска, связанные с >10-кратным повышением риска повторной ТЭЛА (в сравнении с пациентами без факторов риска)	<ul style="list-style-type: none"> • Операция с общей анестезией >30 минут • Пребывание на больничной койке из-за острого заболевания ≥ 3 дня • Травма с переломом
Промежуточный (3–8% в год)	Преходящие или обратимые факторы риска, связанные с ≤10-кратным повышением риска повторной ТЭЛА	<ul style="list-style-type: none"> • Небольшая операция с анестезией <30 минут • Пребывание на больничной койке из-за острого заболевания < 3 дня • Прием эстрогенов/контрацепция • Беременность или послеродовой период • Постельный режим из-за острого заболевания вне стационара • Повреждение ноги (без перелома), связанное с ограничением подвижности на ≥ 3 дня • Многочасовой перелет
	Неонкологические персистирующие факторы риска	<ul style="list-style-type: none"> • Воспалительное заболевание кишечника • Острое аутоиммунное заболевание
	Невыясненные факторы риска	
Высокий (>8% в год)		<ul style="list-style-type: none"> • Активный рак • Один или более предыдущих эпизодов ТЭЛА при отсутствии значимых преходящих или обратимых факторов риска • Антифосфолипидный синдром

ривароксабана в дозе 20 мг, либо к приему плацебо еще на 6–12 месяцев. В исследование было включено 1197 пациентов, и за время лечения частота новых тромбоэмболических событий среди тех, кто получал ривароксабан, составила 1,3% (8 пациентов из 602), а среди тех, кто получал плацебо, – 7,1% (42 пациента из 594). Частота больших кровотечений за время лечения была крайне мала: они произошли у 4 пациентов, принимавших ривароксабан, и ни у кого в группе плацебо ($p = 0,11$). И хотя частота клинически значимых небольших кровотечений на фоне приема ривароксабана была выше, 32 пациента (5,4%) vs 7 (1,2%), анализ общего клинического преимущества (объединение случаев тромбоэмболии и больших кровотечений) показал статистически значимое преимущество ривароксабана: 12 пациентов (2,0%) vs 42 пациентов (7,1%) со снижением относительного риска на 78% (ОР 0,28; 95%ДИ 0,15–0,53) [8].

Таким образом, исследование EINSTEIN-Extension показало несомненную пользу от продления лечения перенесенной ТЭЛА ривароксабаном сверх стандартного срока. Еще одно важное исследование – EINSTEIN-CHOICE [9] было посвящено сравнению использования различных доз ривароксабана с аспирином для предотвращения тромбоэмболических событий после стандартного антикоагулянтного лечения из-за ТГВ/ТЭЛА. В этом двойном слепом рандомизированном исследовании включенные пациенты ($n = 3365$) были рандомизированы на 3 группы: получавшие ривароксабан 20 мг 1 раз в день, получавшие ривароксабан 10 мг 1 раз в день или получавшие аспирин 100 мг 1 раз в день. В качестве первичной «конечной точки» оценивалась частота развития новой симптомной фатальной или нефатальной тромбоэмболии, которая за 12 месяцев лечения произошла у 17 пациентов (1,5%) на 20 мг ривароксабана, у 13 (1,2%) на 10 мг ривароксабана и у 50 (4,4%) на фоне приема аспирина. Таким образом, прием 20 мг

ривароксабана снижал частоту симптомной эмболии на 66% по сравнению с аспирином (ОР 0,34; 95%ДИ 0,20–0,59; $p < 0,001$), а прием 10 мг ривароксабана – на 74% по сравнению с аспирином (ОР 0,26; 95%ДИ 0,14–0,47; $p < 0,001$). При таком очевидном преимуществе ривароксабана над аспирином по эффективности показатели безопасности в трех группах сравнения – ривароксабан 20 мг, ривароксабан 10 мг и аспирин – значимо не различались, и частота больших кровотечений составила 0,5, 0,4 и 0,3% соответственно, а частота небольших клинически значимых кровотечений – 2,7, 2,0 и 1,8% соответственно.

Таким образом, в исследовании EINSTEIN-CHOICE было показано, что для продленного антикоагулянтного лечения ТГВ/ТЭЛА может быть использована уменьшенная доза ривароксабана 10 мг [9].

Важно отметить, что не для всех НОАК была показана возможность эффективно и безопасно быть использованными для продления сверх стандартных сроков лечебной антикоагуляции. Так, в исследовании AMPLIFY-EXTENSION [10] апиксабан в дозе 2,5 мг 2 раза в день показал достоверно меньшую частоту повторной ТЭЛА или смерти по сравнению с плацебо при сопоставимых показателях безопасности. Использование дабигатрана для продленного антикоагулянтного лечения было изучено в исследованиях RE-MEDI и RE-SONATA. Объединенные данные этих программ показали, что дабигатран в дозе 150 мг 2 раза в день хотя и превосходил плацебо по предотвращению повторной ТЭЛА, но значительно уступал по безопасности и был связан с более чем в 2 раза превосходящей плацебо частотой больших кровотечений (5,3% vs 1,8%).

Таким образом, по результатам клинических исследований по изучению различных НОАК для продленной антикоагуляции положения современных руководств говорят следующее: если решено принять решение о продлении

антикоагулянтного лечения у пациентов с ТЭЛА без активного онкологического процесса уменьшенной дозой НОАК, должно быть рассмотрено использование апиксабана (2,5 мг 2 раза в день) или ривароксабана (10 мг 1 раз в день) через 6 месяцев лечебной антикоагуляции (рекомендация класса IIaA) [1].

При этом ривароксабан является единственным препаратом, который показал свою пользу по продлению антикоагулянтного лечения в исследованиях, где он сравнивался не только с плацебо, но и с активным препаратом – аспирином [9]. Это важно понимать, так как аспирин в исследовании со схожими показаниями по продлению антитромботического лечения после стандартной антикоагулянтной терапии INSPIRE [11] показал свое превосходство перед плацебо (частота повторных тромботических осложнений составила 5,1% в группе аспирина и 7,5% в группе плацебо; ОР 0,68; 95%ДИ 0,51–0,90; $p = 0,008$).

В клинической практике решение о том, что в случае необходимости антикоагулянтное лечение после ТЭЛА может быть продолжено, зачастую должно приниматься еще на старте антикоагулянтной терапии. Поэтому знание о том, что у препарата есть возможность быть использованным для продления лечения, может быть важным аргументом в принятии клинических решений. Это тем более важно, что замена одного препарата другим по ходу лечения может быть связана с худшей приверженностью и с потенциально худшими исходами.

ВЫБОР АНТИКОАГУЛЯНТА ДЛЯ ОТДЕЛЬНЫХ ГРУПП ПАЦИЕНТОВ

Несомненно, выбирать отдельные группы пациентов довольно сложно ввиду их невероятного множества. Поэтому здесь будут рассмотрены лишь некоторые группы пациентов: а) беременные;

б) пациенты с тяжелой почечной дисфункцией; в) «хрупкие» пациенты; г) пациенты с активным кровотечением и д) пациенты с раком.

У беременных пациенток с ТЭЛА клинические руководства рекомендуют использовать низкомолекулярный гепарин (НМГ) весь срок беременности и не менее 6 недель после родов. Не рекомендовано использовать НОАК во время беременности и периода лактации. Рекомендуется выявлять пациенток высокого риска ТЭЛА для профилактического использования НМГ в случае будущих беременностей.

У пациентов с тяжелой почечной дисфункцией в качестве стартовой антикоагулянтной терапии рекомендовано использовать нефракционированный гепарин (с тщательным контролем АЧТВ).

У очень пожилых и «хрупких» пациентов необходимо оценивать клиническую вероятность ТЭЛА так же, как и у остальных пациентов. В целом у таких пациентов использование НОАК предпочтительно перед АВК, однако при сниженном клиренсе креатинина (>30 мл/мин). Для таких пациентов очень важно строго учитывать особенности полифармации, помогать соблюдать интервалы между приемами препаратов, более часто оценивать почечную и печеночную функции, регулярно переоценивать риск кровотечений.

При активном кровотечении и невозможности использовать антикоагулянты пациенту с ТЭЛА показана установка фильтра в нижнюю полую вену (преимущественно снимаемого). При этом также рекомендована регулярная переоценка необходимости возобновления/начала приема антикоагулянта после прекращения кровотечения и необходимости удаления фильтра.

У пациентов с острым ТГВ/ТЭЛА на фоне онкологического процесса современные клинические руководства рекомендуют рассмотреть возможность использовать ривароксабан или эдоксабан¹ в качестве альтернативы НМГ, за исключением

¹ В настоящее время не зарегистрирован на территории РФ.

пациентов с гастроинтестинальным раком (класс рекомендаций IIa). В отношении ривароксабана такая возможность была показана по результатам исследования SELECT-D [12], где стандартная терапия ТГВ/ТЭЛА у пациентов с раком (далтепарин 200 ЕД/кг п/к 1 раз в день в течение 30 дней, затем 150 ЕД/кг 1 раз в день 5 месяцев) сравнивалась с приемом ривароксабана (15 мг 2 раза в день 21 день, затем 20 мг в день до 6 месяцев). Важно отметить, что более половины включенных пациентов имели метастатические поражения, почти 70% получали лечение рака на момент включения (из них 81% – химиотерапию). Всего в исследование было включено 406 пациентов (средний возраст 67 лет), у которых частота повторной ТЭЛА за время лечения составила 11% в группе далтепарина и 4% в группе ривароксабана (ОР 0,43; 95%ДИ 0,19–0,99). По частоте развития больших кровотечений группы сравнения значимо не различались – 4% для далтепарина vs 6% для ривароксабана (ОР 1,83; 95%ДИ 0,68–4,96), не было также различий по частоте фатальных кровотечений (по 0,5%). При этом большинство развившихся кровотечений были гастроинтестинальными, поэтому авторы клинических рекомендаций ввели ограничение на использование ривароксабана у пациентов с ТГВ/ТЭЛА и раком верхних отделов ЖКТ (эти же ограничения относятся также и к эдоксабану¹) [12, 13]. В целом результаты исследования SELECT-D крайне важны для практической медицины, так как у

многих пациентов с ТГВ/ТЭЛА и раком, которым требуется длительная антикоагуляция, применение ривароксабана и далтепарина позволяет избавиться от необходимости длительно использовать подкожные инъекции НМГ, которые ранее были единственно доказанным лечением у этих пациентов. При этом уже через несколько месяцев большинство пациентов прекращают адекватное лечение из-за неудобства инъекционных препаратов. Возможность использовать ривароксабан при сочетании ТГВ/ТЭЛА с раком может способствовать большей приверженности к лечению, а значит, может быть связана с лучшими исходами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение надо отметить, что антикоагулянтное лечение пациентов с ТЭЛА с использованием НОАК заняло прочное место в ежедневной клинической практике. По данным российского регистра ТЭЛА «СИРЕНА» (которые были доложены на Российском национальном конгрессе кардиологов 2019 года в Екатеринбурге и пока не опубликованы), НОАК были назначены 59% пациентов с диагностированной ТЭЛА. При этом ривароксабан оказался наиболее часто используемым препаратом среди других НОАК – его получали 33% пациентов.

Поступила / Received 19.11.2019

Отрецензирована / Review 03.12.2019

Принята в печать / Accepted 03.12.2019

MA-XAR-RU-0124–1

¹ В настоящее время не зарегистрирован на территории РФ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES:

- 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *European Heart Journal*. 2019;(00):1–61. doi: 10.1093/eurheartj/ehz405.
- The EINSTEIN – PE Investigators. Oral Rivaroxaban for the Treatment of Symptomatic Pulmonary Embolism. *N Engl J Med*. 2012;(366):1287–1297. doi: 10.1056/NEJMoa1113572.
- Agnelli G., Buller H.R., Cohen A., Curto M., Gallus A.S., Johnson M., Masiukiewicz U., Pak R., Thompson J., Raskob G.E., Weitz J.I. AMPLIFY Investigators. Oral Apixaban for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;(369):799–808. doi: 10.1056/NEJMoa1302507.
- The Hokusai-VTE Investigators. Edoxaban versus Warfarin for the Treatment of Symptomatic Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;(369):1406–1415. doi: 10.1056/NEJMoa1306638.

5. Schulman S., Kearon C., Kakkar A.K., Mismetti P., Schellong S., Eriksson H., Baanstra D., Schnee J., Goldhaber S.Z. RE-COVER Study Group. Dabigatran versus Warfarin in the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. *N Engl J Med.* 2009;361(24):2342–2352. doi: 10.1056/NEJMoa0906598.
6. Schulman S., Kakkar A.K., Goldhaber S.Z., et al., on behalf of the RE-COVER II Trial Investigators. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation.* 2014;129:764–72. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004450.
7. van Es N., Coppens M., Schulman S., Middeldorp S., Büller H.R. Direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonists for acute venous thromboembolism: evidence from phase 3 trials. *Blood.* 2014;(124):1968–1975. doi: 10.1182/blood-2014-04-571232.
8. Romualdi E., Donadini M.P., Ageno W. Oral rivaroxaban after symptomatic venous thromboembolism: the continued treatment study (EINSTEIN-extension study). *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2011;9(7):841–844. doi: 10.1586/erc.11.62.
9. Weitz J.I., Lensing A.W.A., Prins M.H., Bauersachs R., Westendorf J.B., Bounameaux H., Brighton T.A., Cohen A.T., Davidson B.L., Decousus H., Freitas M.C.S., Holberg G. et al. for the EINSTEIN CHOICE Investigators. Rivaroxaban or Aspirin for Extended Treatment of Venous Thromboembolism. *N Engl J Med.* 2017;(376):1211–1222. doi: 10.1056/NEJMoa1700518.
10. Agnelli G., Buller H.R., Cohen A., Curto M., Gallus A.S., Johnson M., Porcari A., Raskob G.E., Weitz J.I. AMPLIFY-EXT Investigators. Apixaban for Extended Treatment of Venous Thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013;368(8):699–708. doi: 10.1056/NEJMoa1207541.
11. Simes J., Becattini C., Agnelli G., Eikelboom J.W., Kirby A.C., Mister R., Prandoni P., Brighton T.A. INSPIRE Study Investigators (International Collaboration of Aspirin Trials for Recurrent Venous Thromboembolism). Aspirin for the prevention of recurrent venous thromboembolism: the INSPIRE collaboration. *Circulation.* 2014;130(13):1062–1071. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.008828.
12. Young A.M., Marshall A., Thirlwall J., Chapman O., Lokare A., Hill C., Hale D., Dunn J.A., Lyman G.H., Hutchinson C., MacCallum P., Kakkar A., Hobbs F.D.R., Petrou S., Dale J., Poole C.J., Maraveyas A., Levine M. Comparison of an Oral Factor Xa Inhibitor With Low Molecular Weight Heparin in Patients With Cancer With Venous Thromboembolism: Results of a Randomized Trial (SELECT-D). *J Clin Oncol.* 2018;36(20):2017–2023. doi: 10.1200/JCO.2018.78.8034.

Информация об авторе:

Эрлих Алексей Дмитриевич, д.м.н., заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии для кардиологических больных, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 29 им. Н.Э. Баумана Департамента здравоохранения города Москвы»; 123001, Россия, Москва, Госпитальная площадь, д. 2; e-mail: alexeyerlikh@gmail.com

Information about the author:

Aleksey D. Erlikh, Dr. of Sci. (Med.), Head of Cardiovascular Resuscitation and Intensive Care Unit, State Budget Institution of Health of the city of Moscow «City Clinical Hospital No 29 them. NE Bauman Moscow Health Department»; 2, Gospitalnaya ploschad, Moscow, 123001, Russia; e-mail: alexeyerlikh@gmail.com

Пациент с ИБС и мультифокальным атеросклеротическим поражением (клинический разбор)

Е.П. Панченко

Научно-исследовательский институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова Национального медицинского исследовательского центра кардиологии; 121552, Россия, Москва, 3-я Черепковская, д. 15А

Пациенты с коронарной болезнью сердца нередко имеют атеросклеротическое поражение и в других сосудистых бассейнах. В последние годы были завершены исследования с антитромботическими препаратами, показавшие возможность влияния на прогноз заболевания и определяющие исходы у данной категории больных. Цель настоящего разбора – привлечь внимание читателей к проблеме пациентов с мультифокальным атеросклеротическим поражением и проинформировать читателей о последних изменениях в клинических рекомендациях по лечению таких пациентов.

Пациент А., 65 лет

Жалобы

- Периодически боли за грудиной (после ходьбы быстрым темпом на 200—300 м, в покое редко ~ 1 раз 2–3 недели), проходят после остановки или приема нитроглицерина через 1–2 минуты
- Боли в икроножных мышцах при ходьбе, БДХ — 100 м, МДХ до 1 км.
- Иногда (~1 раз в месяц) подъемы АД до 170/110 мм рт. ст.

Анамнез

- 20 лет (с 45 лет) АГ. Максимальное АД 170/110 мм рт. ст., на терапии АД 140/80 мм рт. ст.
- 2001 год (с 47 лет) — клиника стенокардии
- 2003 год (спустя 2 года) — провели КАГ в связи с усугублением стенокардии → стеноз в с/3 ПНА, установлен Curge
- 2013 год (через 10 лет) — клиника ИС (м/о ИМ) → ЧКВ на ОА, установлен стент Promus Premier
- 2003 год (49 лет) — СД 2 типа, принимает глюкованс (глибенкламид 2,5 мг + метформин 500 мг) утром и глюкофаж 1000 мг вечером. Гликемия натощак 6,7–8,0 ммоль/л, HbA1C — 6,9%
- ПХ появилась в 2013 году, БДХ — 150 м
- Стенозы в брахиоцефальных артериях 45–50% бессимптомные, обнаружены в 2013 году

Терапия при поступлении

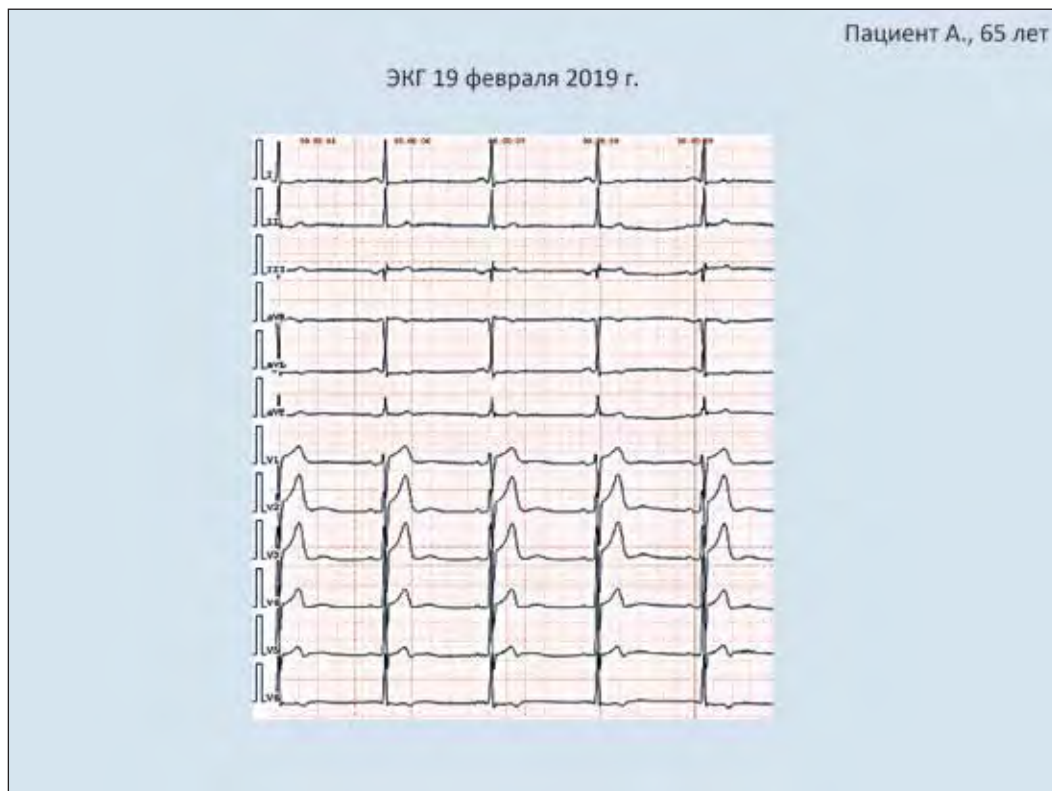
- Конкор 2,5 мг
- Эдарби Кло (азилсартан медоксомил, хлорталидон) 40/12,5 мг
- Аспирин кардио 100 мг
- Аторвастатин 40 мг
- Глюкованс (глибенкламид 2,5 мг + метформин 500 мг) утром
- Глюкофаж 1000 мг вечером

Вашему вниманию представляется пациент мужского пола в возрасте 65 лет. Как видно из данных, представленных на слайде, у пациента при поступлении была клиника стабильной стенокардии напряжения с очень редкими приступами покоя, а также клиника перемежающейся хромоты с максимальной дистанцией ходьбы 1 км.

Из анамнеза известно о наличии артериальной гипертензии, стабилизированной приемом гипотензивных препаратов на цифрах 140/80 мм рт. ст. Клиника стенокардии напряжения в течение 18 лет, за это время были два обострения течения ИБС: в 2003 г., когда проводилась КАГ и был установлен стент, выделяющий лекарство (Sypher) в переднюю нисходящую артерию (ПНА), и в 2013 г., когда был госпитализирован с диагнозом «нестабильная стенокардия (НС)». Вновь была выполнена КАГ и был установлен стент в проксимальный отдел огибающей артерии (ОА).

Около 15 лет у пациента сахарный диабет (СД) 2-го типа, характеристика гипогликемической терапии представлена на слайде, судя по значениям гликированного гемоглобина, в настоящее время СД компенсирован приемом гипогликемических препаратов.

Клиника ПХ появилась впервые 6 лет назад, обследование, проведенное в то время, выявило бессимптомные стенозы в брахиоцефальных артериях, суживающих просвет сосудов на 45–50%.



На ЭКГ, снятой при поступлении, данных за перенесенный ИМ нет, ритм синусовый, отчетливых ишемических изменений не обнаружено.

<p>Эхокардиография, 13 февраля 2019 г.</p>	<p>Холтеровское мониторирование ЭКГ, 14 февраля 2019 г.</p>
<p>Рост 175 см, вес 92 кг Индекс массы тела: 30 Площадь поверхности тела: 2,11 Аорта: уплотнена АО корень = 3,2 см (N = 2,0–3,7 см) Левое предсердие: не увеличено ЛП = 4,0 см (N = 2,7–3,8 см – жен., N = 3,0–4,0 см – муж.) Объем ЛП = 60 мл (N до 52 мл – жен., N до 58 мл – муж.) (индекс объема ЛП = 28,4 мл/м² (N до 34 мл/м²)) Полость левого желудочка: не расширена КДР = 4,8 см (N = 3,8–5,3 см – жен., N = 4,2–5,8 см – муж.) Сократительная функция миокарда левого желудочка: удовлетворительная ФВ – 60% по Симпсону (N = 54–74% – жен., N = 52–72% – муж.) Нарушение локальной сократимости: нет четких Межжелудочковая перегородка: несколько утолщена; в базальном сегменте = 1,2, в среднем сегменте = 1,0 ТМЖП = 1,1 см (N = 0,6–0,9 см – жен., N = 0,6–1,0 см – муж.) S-образная форма МЖП Задняя стенка левого желудочка: не утолщена ТЗЛСЖ = 1,0–1,1 см (N = 0,6–0,9 см – жен., N = 0,6–1,0 см – муж.) ММЛЖ (по ASE) = 181,9 г (N до 162 г (ж.), до 224 г (м.)) ИММЛЖ (по ASE) = 86,2 г/м² (N до 95 г/м² (ж.), до 115 г/м² (м.)) Аортальный клапан: створки уплотнены, несколько Амплитуда раскрытия: нормальная Митральный клапан: створки не уплотнены, противофаза: есть Трикуспидальный клапан: створки не уплотнены Противофаза: есть Правое предсердие: не расширено S ПП = 16 см² (N < 18 см²) Правый желудочек: не расширен ПЗР = 2,5 см (N до 2,9 см) Нижняя полая вена: не расширена, коллабирует > 50% Признаки легочной гипертензии: измерение СДЛА затруднено из-за слабовыраженной струи ТР Допплерэхокардиография: патологические потоки в полостях сердца: не выявлены Признаки недостаточности клапанов: митрального 1 ст. трикуспидального 1 ст. Признаки стеноза клапана: нет Трансмитральный поток: замедленная релаксация Диастолическая функция миокарда ЛЖ: нарушена Комментарий: Исследование затруднено из-за плохого «УЗ окна» Заключение: Аорта уплотнена. Камеры сердца не увеличены. Четких зон нарушения локальной сократимости не выявлено. Глобальная сократимость ЛЖ удовлетворительная. Нарушение диастолической функции ЛЖ (по 1 типу). Гемодинамически не значимые клапанные регургитации</p>	<p>Динамическое ЭКГ-обследование проведено по трем отведениям: отведение, близкое к V5, – канал N1; отведение, близкое к V1, – канал N2; отведение, близкое к V6, – канал N3. Анализ произведен по каналу N1, 2 и 3 ЭКГ регистрировали на протяжении 23 ч 08 мин с началом 09 ч 43 мин (1-е сутки) и окончанием в 08 ч 51 мин (2-е сутки). Всего зарегистрировано 78 640 комплексов QRS, из которых 427 отнесены к артефактам. Исключая артефакты, ЭКГ проанализирована в течение 23 ч 00 мин Основной ритм синусовый. Средняя ЧСС – 56 уд/мин Макс. ЧСС – 76 уд/мин, зарегистрирована в 10 ч 01 мин (1-е сутки) Мин. ЧСС – 45 уд/мин, зарегистрирована в 10 ч 45 мин (1-е сутки) Нормальных комплексов QRS – 77978, аберрантных – 0 ДИНАМИКА ST-СЕГМЕНТА (канал V6) Уровень сегмента ST определяли на расстоянии 80 мс от точки J. Эпизодов депрессии сегмента ST более (-0,1 мВ) не обнаружено ЖЕЛУДОЧКОВАЯ ЭКТОПИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ - зарегистрирована в количестве 1 ЖЭС или в среднем < 0,1 ЖЭС/ч, что составило < 0,01 от общего числа комплексов QRS Желудочковая эктопическая активность монофокусная Одиночных ЖЭС – 1 Бигеминия (число ЖЭС) – 0 Парных ЖЭС (куплеты) – 0 Пробежек ЖТ (3 и более ЖЭС) – 0 НАДЖЕЛУДОЧКОВАЯ ЭКТОПИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ - представлена общим числом комплексов QRS 234 или в среднем 10,1 НЖЭС/ч, что составило 0,29 от общего числа комплексов QRS. Из них нормальных комплексов QRS 234, аберрантных – 0 Одиночных НЖЭС – 218 Парных НЖЭС (куплеты) – 4 Пробежек НЖТ (3 и более НЖЭС) – 2 Всего 8 НЖЭС вошло в состав пробежек НЖТ. Наибольшая по продолжительности НЖТ состояла из 4 комплексов в 10 ч 3 мин (1-е сутки). Максимальная ЧСС во время НЖТ составила 122 уд/мин в 10 ч 3 мин (1-е сутки) Паузы (RR > 2500 мс или увеличение RR на 50) - не зарегистрированы</p>

Результаты эхокардиографии и суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру представлены на слайде. У больного сохранена фракция выброса, нет зон гипо- и акинеза. Имеются признаки диастолической дисфункции, характерные для пациентов с артериальной гипертонией. При суточном мониторировании ЭКГ, проводившемся на обычном для больного двигательном режиме, данных за ишемию миокарда не получено, нарушений ритма и проводимости не обнаружено.

Пациент А., 65 лет

Коронароангиография

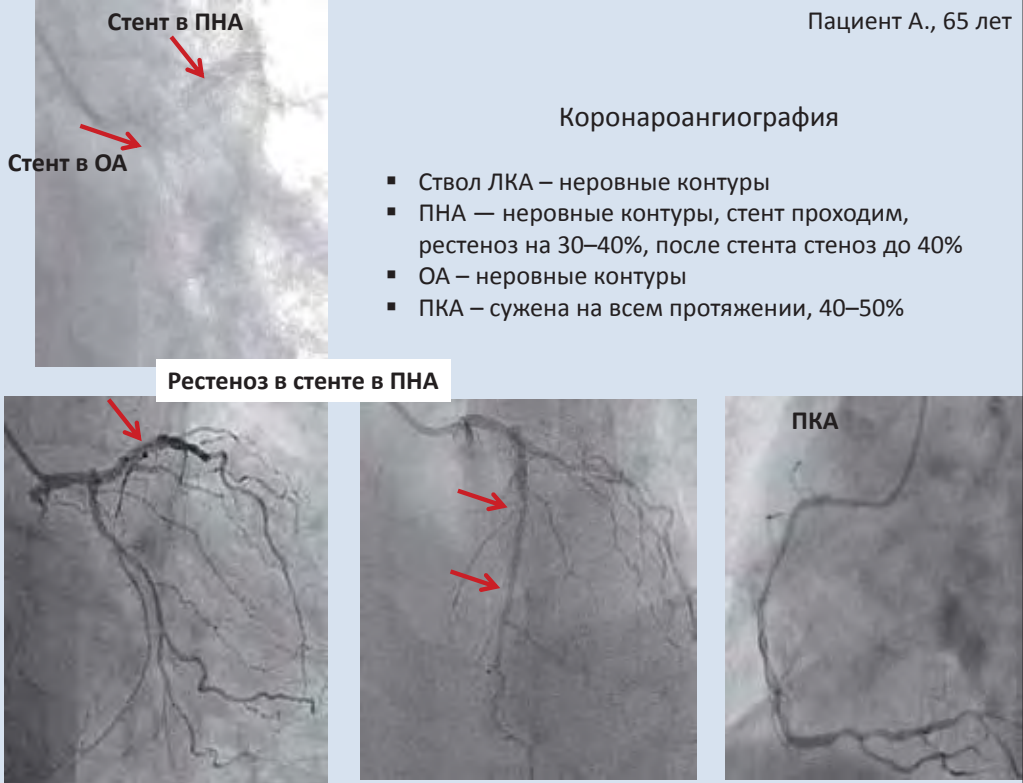
- Ствол ЛКА – неровные контуры
- ПНА — неровные контуры, стент проходим, рестеноз на 30–40%, после стента стеноз до 40%
- ОА – неровные контуры
- ПКА – сужена на всем протяжении, 40–50%

Стент в ПНА

Стент в ОА

Рестеноз в стенте в ПНА

ПКА

The slide contains four angiographic images. The top-left image shows a close-up of a stent in the PNA (Posterior Nonsplanchnic Artery) with a red arrow pointing to it, and another red arrow pointing to a stent in the OA (Oblique Artery). The bottom-left image shows a stenosis in the PNA stent, with a red arrow pointing to the narrowed area. The bottom-middle image shows the PNA with two red arrows pointing to irregular contours. The bottom-right image shows the PCA (Posterior Circumflex Artery) with a label 'ПКА' above it, showing a narrowed vessel.

Ангиографическая характеристика коронарного русла представлена на слайде. Обнаружены множественные гемодинамически незначимые изменения практически во всех коронарных артериях, включая ствол ЛКА. Имеются признаки рестеноза в стенте, установленном в ПНА, суживающего стентированный сегмент на 30–40%.

Биохимия крови (февраль 2019 г.)		Пациент А., 65 лет
АСТ	10,0 Ед/л	
АЛТ	11,0 Ед/л	
Общий белок	68,0 г/л	
Креатинин	132,6 мкмоль/л (N = 62,0–115,0)	
СКФ (Кокрофт — Голт)	64 мл/мин (53 мл/мин/1,73м ²)	
Калий	4,0 ммоль/л	
Глюкоза	4,0–6,9–6,8 ммоль/л	
НbA1C	6,9%	
ОХС/ХС ЛПНП	5,33/2,0 ммоль/л	
ТГ	1,8 ммоль/л	
Билирубин общий	13,2 ммоль/л	
Общий белок	68 г/л	

Стадия ХБП	Описание	СКФ (мл/мин/1,73 м ²)
I	Признаки повреждения почек с нормальной или повышенной СКФ	> 90
II	Признаки повреждения почек с начальным снижением СКФ	89–60
III	Умеренное снижение СКФ	59–30
IV	Выраженное снижение СКФ	29–15
V	Терминальная почечная недостаточность	< 15

В биохимическом анализе крови обращает на себя внимание повышение креатинина со снижением клиренса по формуле Кокрофта – Голта до 64 мл/мин и недостижение целевого значения ЛС ЛПНП, несмотря на прием статинов.

Вопросы, на которые должен ответить врач, столкнувшись с таким пациентом, могут быть сформулированы следующим образом:

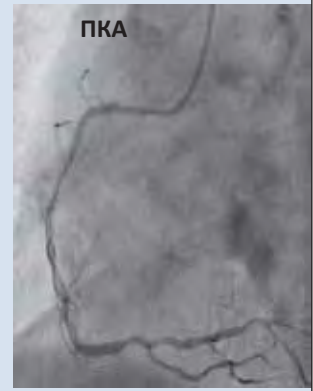
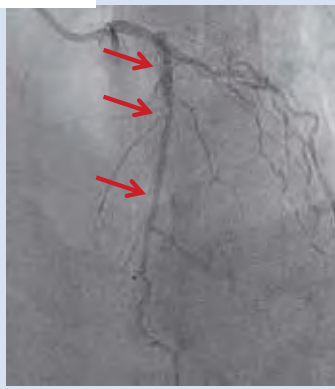
1. Нуждается ли пациент в процедуре реваскуляризации в коронарном бассейне?
2. Какие дополнительные обследования необходимо сделать пациенту?
3. Каков риск сердечно-сосудистых осложнений у больного (факторы, определяющие риск)?
4. Как повлиять на риск сердечно-сосудистых осложнений у пациента?

1. Нуждается ли пациент в процедуре реваскуляризации в коронарном бассейне?

Коронароангиография

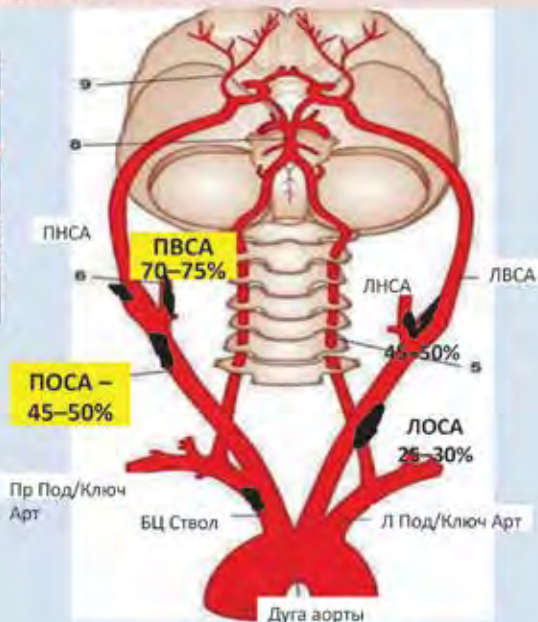
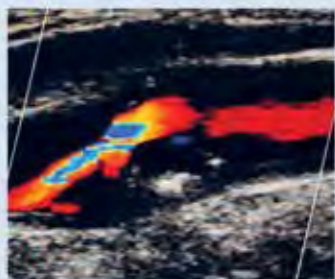
- Ствол ЛКА – неровные контуры
- ПНА — неровные контуры, стент проходим, рестеноз на 30–40%, после стента стеноз до 40%
- ОА – неровные контуры
- ПКА – сужена на всем протяжении 40–50%

Рестеноз в стенке в ПНА



Несмотря на многососудистое поражение коронарных артерий, в настоящее время больной не нуждается во вмешательстве, т. к. имеющиеся стенозы в коронарных артериях не достигли критических величин, а стенокардия носит стабильный характер.

2. Какие дополнительные обследования необходимо сделать пациенту?

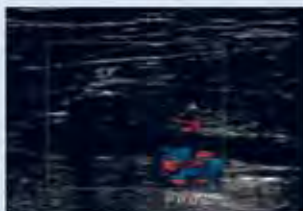
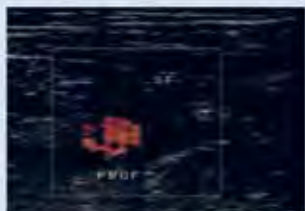


УЗДАГ сонных артерий
15.02.2019

Учитывая мультифокальность атеросклеротического поражения и имевшие место в прошлом (2013 г.) стенозы в брахиоцефальных артериях, необходимым представлялось проведение УЗДАС сонных артерий, по результатам которого, помимо известных изменений, было обнаружено стенозирование ПНСА на 70–75%.

Пациент А., 65 лет

Окклюзия обеих ПБА



Кровообращение обеих нижних конечностей субкомпенсировано: лодыжечно–плечевой индекс давления (ЛПИ):

- справа 0,65
- слева 0,69

При УЗДАС артерий нижних конечностей, помимо окклюзии обеих ПБА, обнаружена субкомпенсация кровообращения, величины лодыжечно-плечевых индексов (ЛПИ) представлены на слайдах.


3. Каков риск сердечно–сосудистых осложнений у больного?

Риск сердечно–сосудистых осложнений очень высокий

- Поражение 3 сосудистых бассейнов (коронарный, брахиоцефальный, АПАНК)
- АГ (достигнуты целевые значения АД)
- СД (компенсация, HbA1C — 6,9%)
- ХБП II стадии (КлКр 64 мл/мин (53 мл/мин/1,73 м²))
- ХС ЛПНП – 2,0 ммоль/л, не достигнуты целевые значения (цель 1,4 ммоль/л)
- Стеноз в правой ВСА более 70%, гетерогенная бляшка – оперировать?

Отвечая на вопрос о риске ССО у данного пациента, следует подчеркнуть, что он очень высокий и определяется наличием атеросклеротического поражения в коронарном, брахиоцефальном и периферическом бассейнах, артериальной гипертонии, сахарного диабета ХБП II стадии, недостижением целевых значений ХС ЛПНП. Следует подчеркнуть обнаруженное с помощью УЗДАС прогрессирующее атеросклеротическое поражение в брахиоцефальном бассейне с формированием стеноза в правой ВСА до 70% в виде гетерогенной бляшки с подрывным краем.

МУЛЬТИФОКАЛЬНОСТЬ АТЕРОТРОМБОТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ

 – поражение 2 и более бассейнов



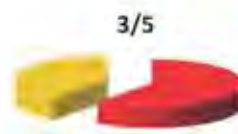
ИБС

n = 40 258



ИБМ

n = 18 843



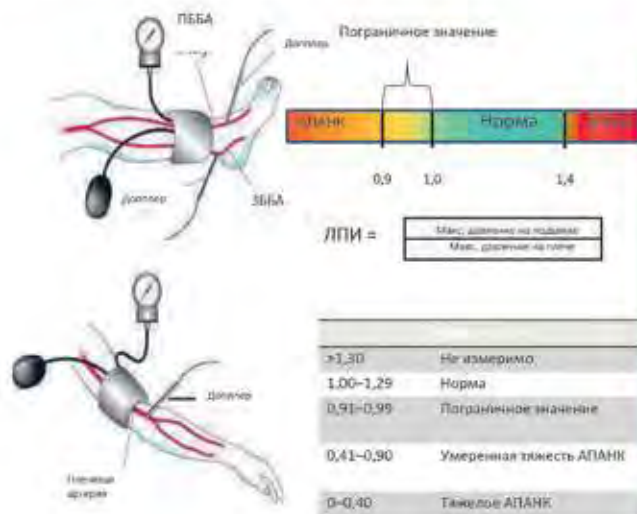
АПАНК

n = 8 273

Bhatt D.L. et al., on behalf of the REACH Registry Investigators. JAMA. 2006;295(2):180–189

Насколько часто встречается в реальной клинической практике сочетание атеросклеротического поражения в нескольких сосудистых бассейнах? По данным регистра REACH, объединившего стабильных больных ИБС, ИБМ и с атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей, частота поражения как минимум двух сосудистых бассейнов у больных ИБС составила 25%. У больных с ИБМ (перенесшие ИИ/ТИА) – 40% и у больных с АПАНК – 60%.

Измерение ЛПИ – простой способ диагностики АПАНК



Кому следует измерять ЛПИ в клинической практике?

Пациенты с проявлениями АПАНК

- Отсутствие пульса
- Боль при ходьбе
- Незаживающая язва и/или гангрена

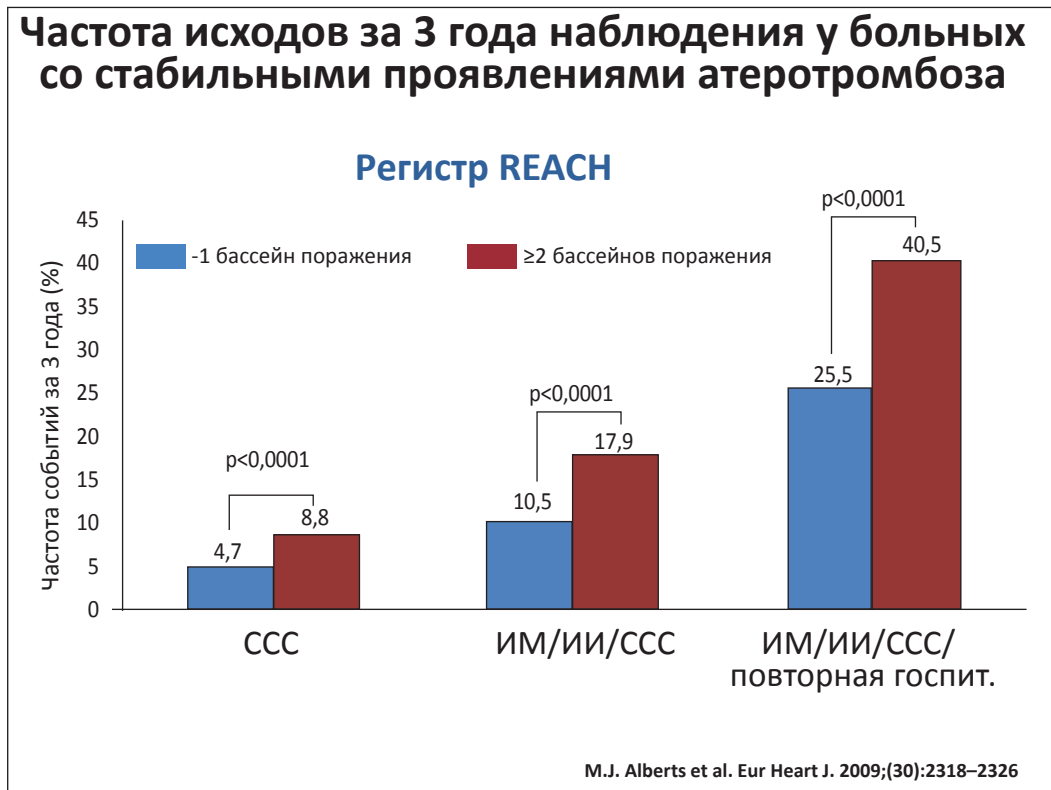
Пациенты высокого риска АПАНК

- Наличие ИБС
- Поражение других бассейнов: ААА, ХБП
- Лица старше 65 лет
- Лица младше 65 лет, но высокого СС-риска
- Семейный анамнез АПАНК

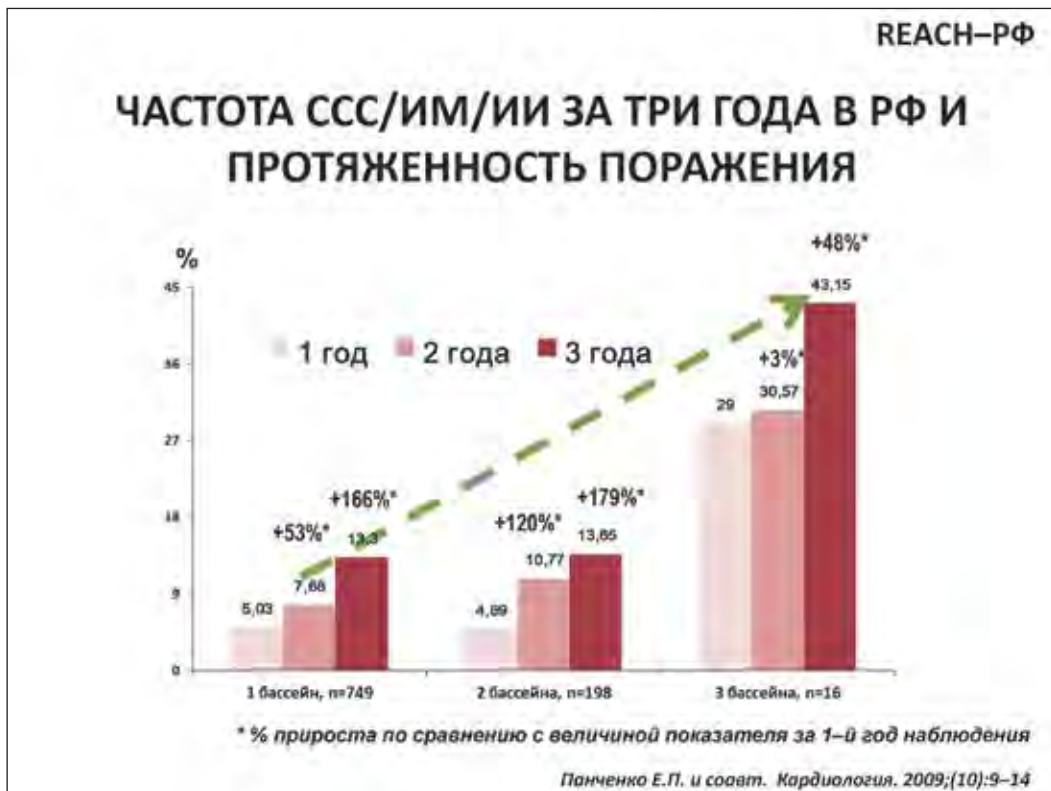
ПБА – передняя большеберцовая артерия, СБА – задняя большеберцовая артерия
ЛПИ – артериально-плечевой индекс, ААА – аневризма аорты, ХБП – ишемическая болезнь сердца, СС – сердечно-сосудистый

1. Kannel WB, Castelli MP, Gillin G, et al. (1976) Atherosclerosis. In: Braunholtz H, ed. The Heart in Health and Disease. London: Churchill Livingstone, 1976; 111-116.

Следует отметить, что больные с АПАНК часто бывают бессимптомными. Как правило, диагноз «АПАНК» основывается на клинике перемежающейся хромоты и отсутствии пульса на артериях нижних конечностей (Criqui M.H. et al. Circulation. 1985; 71: 516-522; Marinelli M.R. et al. JAMA. 1979; 241: 2031-2034). Измерение ЛПИ позволяет поставить диагноз «АПАНК» больным без клиники ПХ (Hirsch A.T. et al. JAMA. 2001; 19: 286: 1317-1324). Установлено, что снижение ЛПИ является сильным, независимым предиктором общей смертности (Vogt M.T. et al. J Am Geriatr Soc. 1993; 43: 523-545), а выживаемость больных снижается при величине ЛПИ < 0,9 (Newman A.B. et al. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1999; 19: 538-545). На рисунке перечислены ситуации, при которых должен быть измерен ЛПИ.



Как показал анализ трехлетнего наблюдения за пациентами, включенными в регистр REACH, частота неблагоприятных прогноз-определяющих исходов, объединяющих смерть от сердечно-сосудистых причин, ишемический инсульт и инфаркт миокарда, напрямую зависит от количества сосудистых бассейнов, вовлеченных в атеросклеротический процесс.



Анализ российского фрагмента больных, включенных в регистр REACH, наглядно демонстрирует, что частота прогноз-определяющих негативных исходов нарастает не только по мере увеличения протяженности атеросклеротического поражения, но и по мере наблюдения за больными.



Полученные нами данные наблюдения за 391 пациентом со стабильной ИБС, подвергнутым плановому ЧКВ, в течение трех лет выявили отчетливую зависимость частоты тромботических событий от наличия сопутствующего периферического атеросклероза, которая в наибольшей степени проявилась через 6–12 месяцев после ЧКВ, когда отменялся второй антитромбоцитарный препарат, как правило клопидогрел. Через 3 года наблюдения шанс прожить это период времени без тромботических событий у пациентов с изолированным поражением коронарных артерий был в 4,12 раза выше 95% ДИ (1,9–9,3), $p = 0,0003$.

ФАКТОРЫ РИСКА СС–СМЕРТИ

(предсказательная модель – 2 года наблюдения для всех больных)

Переменная	ОР	р
Мужской пол	1,3	0,0002
Возраст (годы)	1,06	<0,0001
Курение	1,32	0,0086
Диабет	1,6	<0,0001
Бассейны (1, 2, 3)	1,0; 1,35; 1,83	<0,0001
ДАД (10 мм рт. ст.)	0,89	<0,0001
Фибрилляция предсердий	1,33	0,0004
ХСН	2,67	<0,0001
Статины	0,78	<0,0001
Аспирин	0,83	0,0086



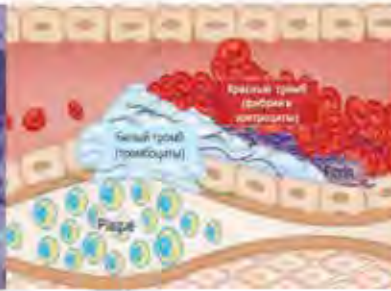
Wilson et al. An International Risk Prevention Model for Recurrent Cardiovascular Events in the REACH Registry. ACC, 2007

В одном из многочисленных анализов пациентов, включенных в регистр REACH, была построена двухлетняя предсказательная модель факторов риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний для всех пациентов, включенных в регистр. Среди факторов, повышающих риск смерти, оказались мужской пол, курение, сахарный диабет, мультифокальное атеросклеротическое поражение, фибрилляция предсердий и хроническая сердечная недостаточность. Снижали ОР сердечно-сосудистой смерти два фактора: прием статинов и аспирина.

Тромбы состоят из тромбоцитов, фибриногена, фибрина и эритроцитов



Тромбоциты и фибриноген
(«белые» тромбы)



Эритроциты и фибрин
(«красные» тромбы)

Два одновременно протекающих процесса:

1. Активация тромбоцитов → тромбоцитарная «пробка»
2. Активация каскада свертывания → тромбин → фибрин

Weisel et al., JBC 1992;267:16637–43; Beygui et al., Circulation 2006;113:e21–e23; S Jackson Nature Medicine 2011

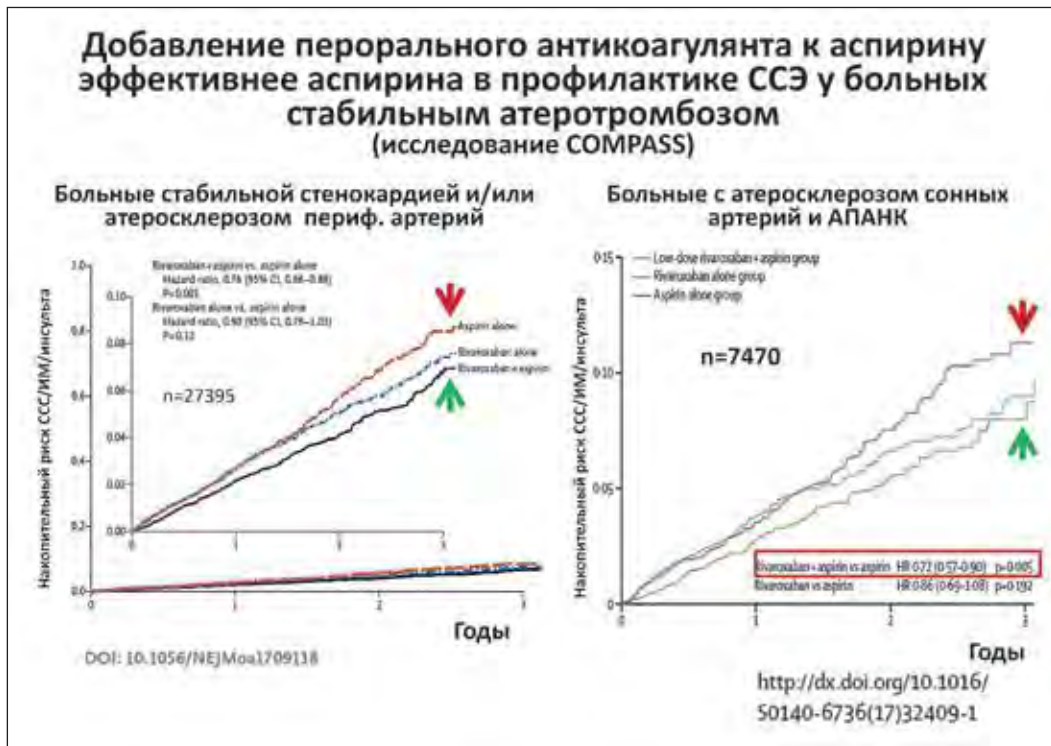
Причиной инфаркта миокарда, ишемического инсульта является тромбоз, который, как правило, возникает на месте поврежденной покрышки атеросклеротической бляшки или на месте эрозии эндотелия. В образовании тромба рассматривают два основных механизма: активацию тромбоцитов и каскада свертывания крови. Активация каскада свертывания крови происходит вследствие того, что содержащийся в бляшке тканевой фактор (ТФ) после ее разрыва получает возможность контактировать с факторами свертывания крови и активировать их, в результате чего образуется ключевой фермент свертывания крови – тромбин, который превращает фибриноген в фибрин. Нити фибрина формируют фибриновую сетку, в которую с током крови попадают эритроциты, обеспечивающие красный цвет тромба. Следует подчеркнуть, что активация тромбоцитов с формированием т. н. тромбоцитарной пробки и каскада свертывания крови происходит одновременно, при этом источником фосфолипидов, необходимых для сборки протромбинового комплекса, служат в т. ч. и мембраны тромбоцитов.

Уровень Д-димера (активация ССК) возрастает по мере распространённости атеротромботического процесса (больные стабильной ИБС, перенесшие ЧКВ, n = 391)



Номаров А.Л., Новикова Е.С., Добровольский А.Б., Яровая Е.Б., Гуськова Е.В., Самюк А.Н., Панченко Е.П. Прогностическое значение шкалы DAPT и уровня Д-димера у больных, подвергаемых плановым чрескожным коронарным вмешательствам. Кардиологический вестник. 2018;13(2):39-47

Д-димер является лабораторным маркером активации свертывания крови, полученные нами данные указывают на усиление активации свертывания крови по мере распространённости атеротромботического процесса.



Принципиально новый подход к вторичной профилактике осложнений атеротромбоза у стабильных больных был изучен в исследовании COMPASS (Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies), целью которого было сравнить три режима профилактики сердечно-сосудистых осложнений: 1) аспирин 100 мг; 2) ривароксабан 5 мг x 2 р.; 3) аспирин 100 мг + ривароксабан 2,5 мг x 2 р. у больных со стабильной ИБС или АПАНК. Исследование было двойным слепым рандомизированным контролируемым, запланированный период наблюдения за пациентами должен был составить от 3 до 4 лет.

В исследование включали больных с ИБС, АПАНК или их сочетанием. Для больных ИБС моложе 65 лет обязательным критерием включения было наличие атеросклеротического поражения, по меньшей мере двух сосудистых бассейнов, или наличие как минимум двух дополнительных факторов риска, включавших курение, сахарный диабет, СКФ менее 60 мл/мин, хроническую сердечную недостаточность или перенесенный нелакунарный ИИ более 1 месяца назад.

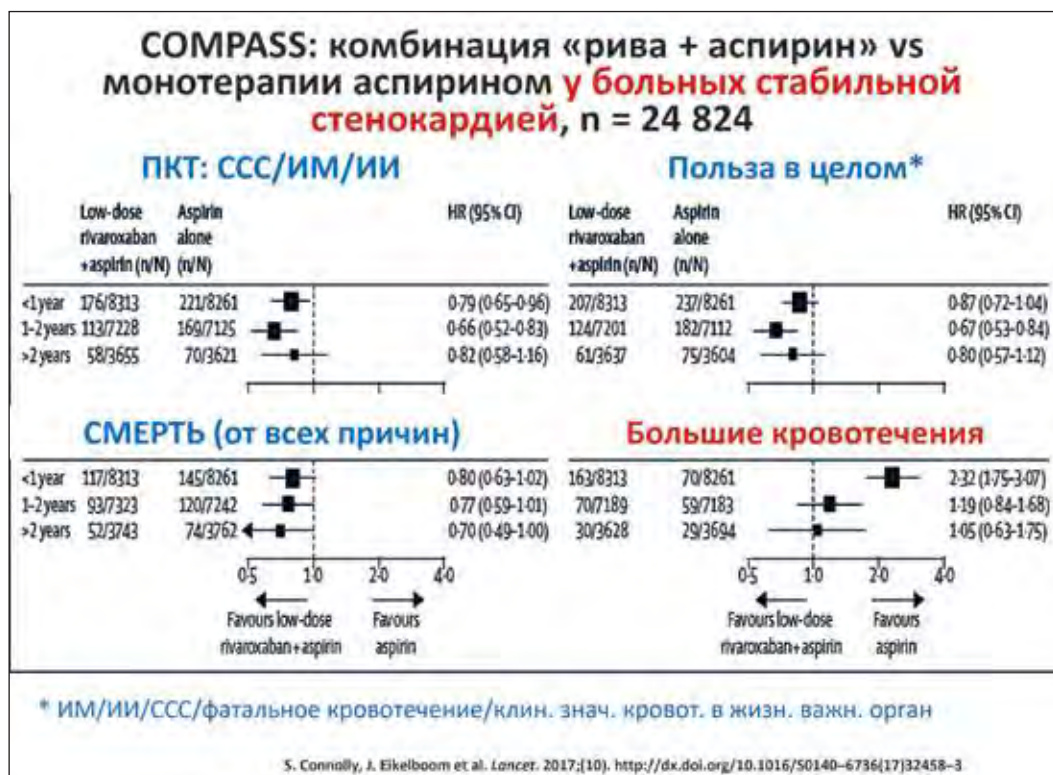
В исследование не включали больных с высоким риском кровотечения, перенесших ИИ в течение ближайшего месяца и в прошлом геморрагический или лакунарный инсульт, с фракцией выброса < 30% или с ХСН III-IV ФК по классификации NYHA, со СКФ < 15 мл/мин, нуждающихся в постоянном приеме ДАТТ или пероральных антикоагулянтов, плохим прогнозом жизни, гиперчувствительностью к приему ривароксабана, аспирина, пантопразола.

Три сравниваемые группы больных оказались практически одинаковыми по основным исходным характеристикам.

Суммарная частота первичной конечной точки (КТ) эффективности (ССС/ИМ/инсульт) оказалась минимальной в группе больных, получавших комбинацию аспирина с ривароксабаном. Несмотря

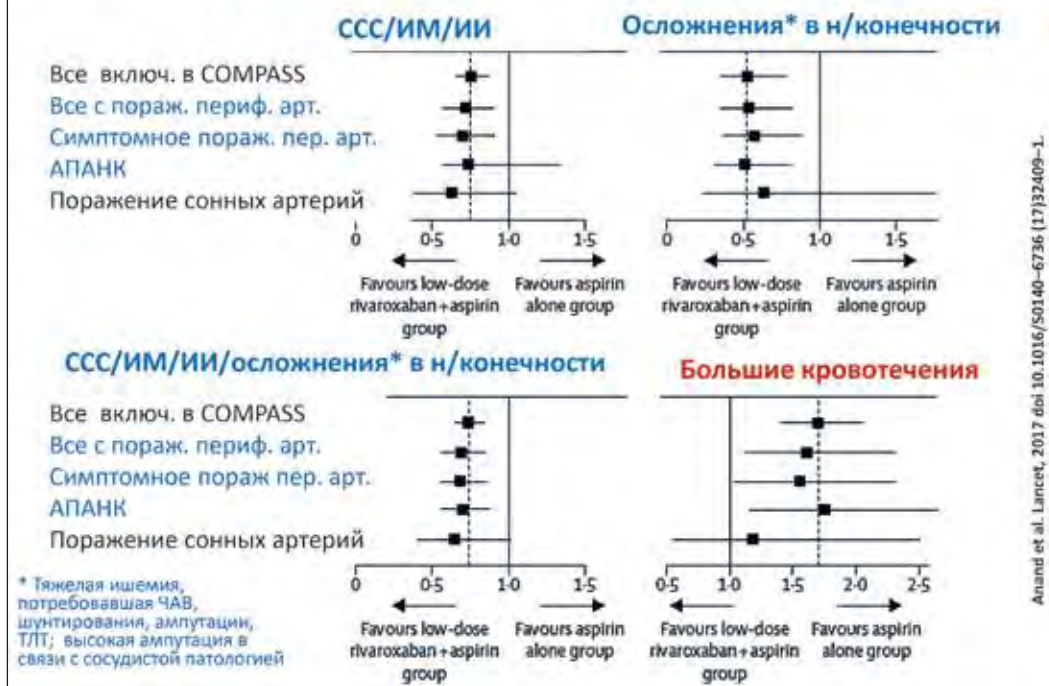
на то что частота больших ISTH-кровотечений оказалась наибольшей в группе больных с двойной антитромботической терапией, тем не менее по частоте фатальных кровотечений группы не различались. Так называемая польза в целом, объединившая ССС, инсульт, ИМ, фатальные и симптомные кровотечения в жизненно важный орган, также оказалась минимальной у пациентов, получавших комбинированную антитромботическую терапию.

Отдельный анализ 7 470 пациентов с атеросклеротическим поражением сонных артерий и артерий нижних конечностей фактически воспроизвел результаты всего массива пациентов, включенных в исследование.



Отдельный анализ 24 824 пациентов со стабильной стенокардией показал устойчивые на протяжении трех лет наблюдения преимущества комбинации аспирина с «сосудистой» дозой ривароксабана по сравнению с монотерапией аспирином в отношении суммарной частоты сердечно-сосудистой смерти/ИМ/инсульта; общей смертности, а также пользы в целом, объединяющей все прогноз-определяющие негативные события (ИМ/ИИ/ССС/фатальные и клинически значимые кровотечения в жизненно важные органы). Следует подчеркнуть, что крупных кровотечений на двойной анти-тромботической терапии было больше только в первый год терапии, в дальнейшем достоверной разницы по кровотечениям в группах монотерапии аспирином и комбинации аспирина с ривароксабаном в дозе 2,5 мг x 2 раза в день обнаружено не было.

COMPASS: комбинация «рива + аспирин» vs монотерапии аспирином у больных с поражением периф. артерий, n = 7 470



Помимо того, что отдельный анализ 7 470 пациентов с атеросклеротическим поражением сонных артерий и артерий нижних конечностей воспроизвел результаты всего массива пациентов, включенных в исследование, в отношении положительного влияния двойной антитромботической терапии на частоту ПКТ, анализ подгрупп с поражением периферических артерий нижних конечностей (все больные с АПАНК и пациенты с симптомным поражением артерий нижних конечностей) обнаружил те же тенденции в отношении исходов, включая анализ ПКТ и осложнений в нижней конечности.

Так называемые осложнения в нижней конечности объединяли тяжелую ишемию, потребовавшую какой-либо реваскуляризации, ампутации, тромболитической терапии или высокой ампутации нижней конечности в связи с сосудистой патологией, были достоверно ниже у больных, получавших двойную антитромботическую терапию (ривароксабан 2,5 мг x 2 раза и аспирин 100 мг) по сравнению с пациентами, получавшими монотерапию аспирином.



European Heart Journal (2019) 40, 1–71
doi:10.1093/eurheartj/ehz425

ESC GUIDELINES



2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes

The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC)

Authors/Task Force Members: Juhani Knuuti* (Finland) (Chairperson), William Wijns* (Ireland) (Chairperson), Antti Saraste (Finland), Davide Capodanno (Italy), Emanuele Barbato (Italy), Christian Funck-Brentano (France), Eva Prescott (Denmark), Robert F. Storey (United Kingdom), Christi Deaton (United Kingdom), Thomas Cuisset (France), Stefan Agewall (Norway), Kenneth Dickstein (Norway), Thor Edvardsen (Norway), Javier Escaned (Spain), Bernard J. Gersh (United States of America), Pavel Svitil (Czech Republic), Martine Gilard (France), David Hasdai (Israel), Robert Hatala (Slovak Republic), Felix Mahfoud (Germany), Josep Masip (Spain), Claudio Muneretto (Italy), Marco Valgimigli (Switzerland), Stephan Achenbach (Germany), Jeroen J. Bax (Netherlands)

В сентябре 2019 г. были обновлены рекомендации Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению больных хронической ИБС. Эксперты Европы приняли решение заменить термин «хроническая ИБС» новым – «хронический коронарный синдром (ХКС)», мотивируя это тем, что патогенез ИБС рассматривается как динамический процесс накопления атеросклеротических бляшек, приводящий к нарушению коронарного кровотока. Предполагается, что на развитие атеросклеротического процесса влияет стиль жизни, лекарственные препараты и процедуры реваскуляризации. Все вышеперечисленное может способствовать стабилизации или регрессии симптомов ИБС. Европейские эксперты предлагают выделять две категории ИБС: 1) острый коронарный синдром и 2) хронический коронарный синдром.

Рекомендации ЕОК–2019 по диагностике и лечению хронического коронарного синдрома		ESC European Society of Cardiology		European Heart Journal (2019) 40, 1–71 doi:10.1093/eurheartj/ehz415	
Антитромботическая терапия у больных ХКС и синусовым ритмом		Класс	Уровень		
Аспирин 75–100 мг в день рекомендован больным, перенесшим ИМ или АКШ/ЧКВ		I	A		
Клопидогрел 75 мг в день рекомендован в качестве альтернативы аспирину при непереносимости последнего		I	B		
Назначение клопидогрела 75 мг в день можно рассмотреть в качестве препарата, имеющего преимущество перед аспирином, у симптомных и бессимптомных больных ИБС с АПАНЖ или перенесших ИИ/ТИА		IIb	B		
Назначение аспирина 75–100 мг в день можно рассмотреть у больных без ИМ и АКШ/ЧКВ в анамнезе, но с наличием поражения коронарных артерий по результатам визуализирующих методов		IIb	C		
Добавление второго анти тромботического препарата к аспирину для длительной вторичной профилактики <u>следует рассмотреть</u> у больных с <u>высоким риском ишемических событий*</u> , не имеющих высокого риска кровотечений**		IIa	A		
Добавление второго анти тромботического препарата к аспирину для длительной вторичной профилактики <u>можно рассмотреть</u> у больных со <u>средним риском ишемических событий*</u> , не имеющих высокого риска кровотечений**		IIb	A		

* Многососудистое поражение коронарных артерий + ≥ один признак: СД, требующий лечения; рецидивирующий ИМ; ЗПА; рСКФ 15–59 мл/мин/1,73 м²

** Внутрочерепное кровоизлияние или ИИ в анамнезе, другая в/черепная патология; недавнее ЖКТ-кровотечение или анемия из-за потери крови из ЖКТ; др. ЖКТ-патология, повышающая риск кровотечения; печеночная недостаточность; геморрагический диатез, коагулопатия; старческий возраст; «хрупкость»; ХБП, требующая диализа или рСКФ < 15 мл/мин/1,73 м²

† ≥ один из признаков: многососудистое поражение коронарных артерий, СД, требующий лечения; рецидивирующий ИМ, ЗПА, ХСН или ХБП рСКФ 15–59 мл/мин/1,73 м²

В рекомендациях 2019 г. впервые для пациентов с ХКС и высоким^{*} риском ишемических событий с классом доказанности IIa и уровнем A указано о целесообразности добавления к аспирину второго анти тромботического препарата с целью длительной вторичной профилактики.

Для больных среднего риска[†] ишемических событий добавление второго анти тромботического препарата для длительной вторичной профилактики ишемических событий рекомендуется с классом доказанности IIb и уровнем A. При этом подчеркивается необходимость отсутствия высокого риска^{**} кровотечения.

^{*} Многососудистое поражение коронарных артерий в сочетании как минимум с одним из признаков: СД, требующий лечения; рецидивирующий ИМ; заболевание периферических артерий (ЗПА); рСКФ 15–59 мл/мин/1,73 м² и не имеющие высокого риска кровотечения (внутричерепное кровоизлияние или ИИ в анамнезе, другая в/черепная патология, повышающая риск кровотечения; недавнее кровотечение из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) или анемия из-за потери крови из ЖКТ); другая ЖКТ-патология, повышающая риск кровотечения; печеночная недостаточность; геморрагический диатез, коагулопатия; старческий возраст; «хрупкость»; ХБП, требующая гемодиализа или рСКФ < 15 мл/мин/1,73 м².

[†] Наличие как минимум одного из следующих признаков: многососудистое поражение коронарных артерий; СД, требующий лечения; рецидивирующий ИМ, ЗПА, ХСН или ХБП с рСКФ 15–59 мл/мин/1,73 м².

^{**} Внутрочерепное кровоизлияние или ИИ в анамнезе, другая в/черепная патология; недавнее ЖКТ-кровотечение или анемия из-за потери крови из ЖКТ; др. ЖКТ-патология, повышающая риск

кровотечения; печеночная недостаточность; геморрагический диатез, коагулопатии; старческий возраст; «хрупкость»; ХБП, требующая диализа, или рСКФ < 15 мл/мин/1,73 м².

 ESC
European Society of Cardiology

**Опции двойной антитромботической терапии
в комбинации с аспирином (75–100 мг) у больных стабильной ИБС
с высоким* и средним[#] риском ишемических событий и
без высокого риска кровотечений****

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

* Многососудистое поражение коронарных артерий + ≥ один признак: СД, требующий лечения; повторный ИМ; ЗПА; рСКФ 15–59 мл/мин/1,73 м²

** Внутречерепное кровоизлияние или ИИ в анамнезе, другая в/черепная патология; недавнее ЖКТ-кровотечение или анемия из-за потери крови из ЖКТ; др. ЖКТ-патология, повышающая риск кровотечения; печеночная недостаточность; геморрагический диатез, коагулопатии; старческий возраст; «хрупкость»; ХБП, требующая диализа, или рСКФ < 15 мл/мин/1,73 м²

[#] ≥ один из признаков: многососудистое поражение коронарных артерий; СД, требующий лечения; повторный ИМ; ЗПА, ХСН или ХБП, рСКФ 15–59 мл/мин/1,73 м²

На данном рисунке представлены возможные варианты усиления антитромботической терапии у больных стабильной ИБС высокого и среднего риска ишемических осложнений.

Категории сердечно-сосудистого риска

Очень высокий	<p>Наличие ССЗ: перенесенный ОКС (ИМ, НС), стабильная стенокардия, ЧКВ/АКШ/реваск. в др. бассейнах, ИИ/ТИА, ЗПА, 2-е сосудистое поражение КА > 50%, стенозы в сонных артериях > 50%.</p> <p>СД с поражением органов-мишеней, или ≥ 3 больших ФР, или раннее начало СД 1 типа (>20 лет)</p> <p>Тяжелая ХБП (рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м²)</p> <p>Расчетный SCORE $\geq 10\%$ в отношении смерти от ССЗ в течение 10 лет</p> <p>Семейная ГХС + ССЗ/другой большой ФР</p>
Высокий	<p>Заметно повышен один ФР (ОХС > 8 ммоль/л, ХС ЛПНП > 4,9 ммоль/л, АД > 180/110 мм рт. ст.)</p> <p>Семейная ГХС без др. больших ФР</p> <p>СД без поражения органов-мишеней</p> <p>СД длительностью ≥ 10 лет или + дополнительный ФР</p> <p>Умеренная ХБП (рСКФ 30–59 мл/мин/1,73 м²)</p> <p>Расчетный < 10% SCORE $\geq 5\%$ в отношении смерти от ССЗ в течение 10 лет</p>
Умеренный	<p>Молодые пациенты (СД 1 типа < 35 лет; СД 2 типа < 50 лет) с длительностью СД менее 10 лет без др. ФР. Расчетный < 5% SCORE $\geq 1\%$ в отношении смерти от ССЗ в течение 10 лет</p>
Низкий	<p>Расчетный SCORE < 1% в отношении смерти от ССЗ в течение 10 лет</p>

Диагноз нашего пациента может быть сформулирован следующим образом.

«Мультифокальный атеросклероз с поражением аорты, коронарных, брахиоцефальных и артерий нижних конечностей».

- ИБС: стенокардия ФК III. Постинфарктный кардиосклероз (интрамуральный инфаркт миокарда 15.06.13). Повторные чрескожные коронарные вмешательства на ПНА с имплантацией стента Cypher (2003) и ОА с имплантацией стента Promus Premier 2,75 x 38 мм (2014).
- Стенозирующий атеросклероз сонных артерий (стеноз внутренней сонной артерии справа 70–75%).
- Перемежающаяся хромота ИБ.
- Гипертоническая болезнь III стадии, 2-й степени, риск 4 (очень высокий).
- Сахарный диабет 2-го типа. Диабетическая полинейропатия.
- Хроническая болезнь почек II ст.
- Ожирение II степени.

На данном рисунке представлены категории сердечно-сосудистого риска, выделяемые европейскими экспертами. Очевидно, что обсуждаемый пациент относится к категории очень высокого риска, обусловленного наличием ИБС, перенесенным ИМ, ЧКВ, ЗПА, двухсосудистым поражением коронарных артерий, стенозами в сонных артериях, наличием сахарного диабета. Безусловно, такой пациент нуждается в усилении антитромботической терапии.

Какой из вариантов усиления антитромботической терапии выбрать для пациента?

COMPASS

Характеристика больных, включенных в исследование COMPASS

	Rivaroxaban plus Aspirin (N = 9152)	Rivaroxaban Alone (N = 9117)	Aspirin Alone (N = 9126)
Возраст, лет	68.3±7.9	68.2±7.9	68.2±8.0
Женщины, n (%)	2059 (22.5)	1972 (21.6)	1989 (21.8)
ИМТ	28.3±4.8	28.3±4.6	28.4±4.7
АД, мм рт. ст.			
САД	136±17	136±18	136±18
ДД	77±10	78±10	78±10
ХС, ммоль/л	4.2±1.1	4.2±1.1	4.2±1.1
Курение, n (%)	1944 (21.2)	1951 (21.4)	1972 (21.6)
АГ, n (%)	6907 (75.5)	6848 (75.1)	6877 (75.4)
СД, n (%)	3448 (37.7)	3419 (37.5)	3474 (38.1)
ИИ в анам. n (%)	351 (3.8)	346 (3.8)	335 (3.7)
ИМ в анам. n (%)	5654 (61.8)	5653 (62.0)	5721 (62.7)
ХСН, n (%)	1963 (21.4)	1960 (21.5)	1979 (21.7)
ИБС, n (%)	8313 (90.8)	8250 (90.5)	8261 (90.5)
Периф. ат-з, n (%)	2492 (27.2)	2474 (27.1)	2504 (27.4)
СКФ, n (%)			
< 30 мл/мин	77 (0.8)	80 (0.9)	86 (0.9)
30–60 мл/мин	1977 (21.6)	2028 (22.2)	2028 (22.2)
≥60 мл/мин	7094 (77.5)	7005 (76.8)	7012 (76.8)

Eikelboom J.W. et al. New Engl J Med. 2017. doi: 10.1056/NEJMoa1709118

Анамнез обсуждаемого пациента свидетельствует о том, что он соответствует характеристике больных, включенных в исследование COMPASS, представленной на рисунке. Он страдает сахарным диабетом, переносил в прошлом ИМ, а в настоящее время имеет клинику стабильной стенокардии с многососудистым поражением коронарных артерий, имеет стенозы в сонных артериях более 50% и удовлетворительную функцию почек.

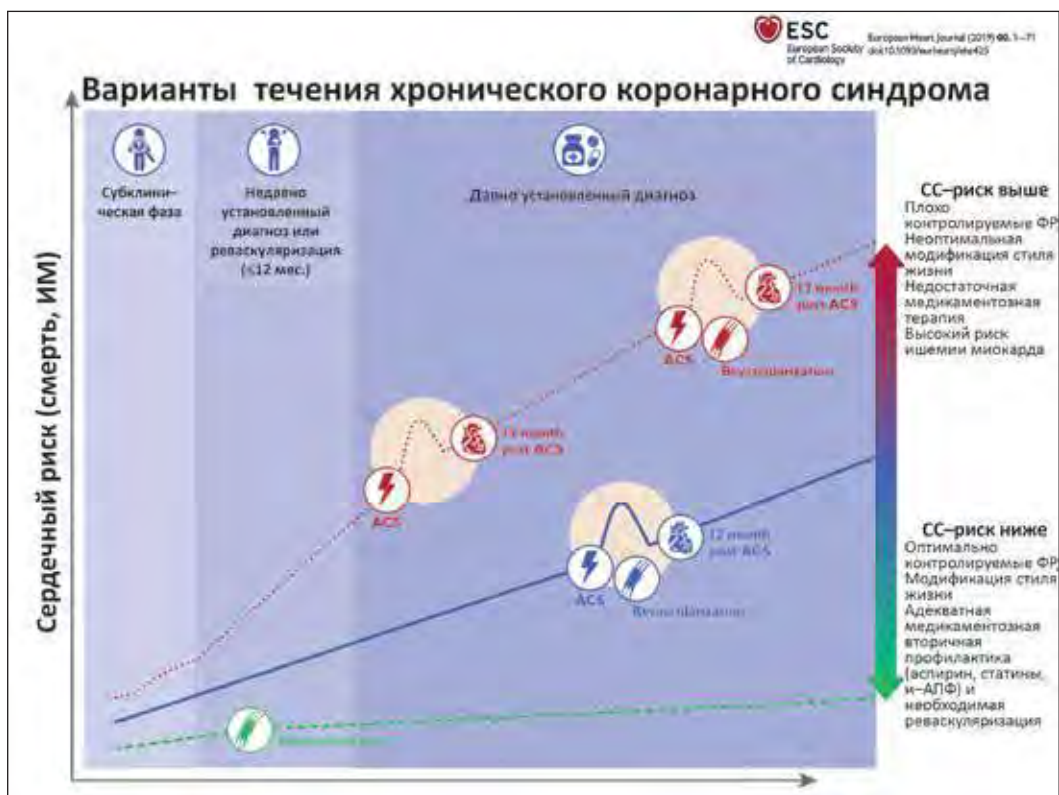
Наш пациент не подходит под категорию больных, включенных в исследования PEGASUS-TIMI 54 и DAPT, в которых оптимальный эффект по снижению ишемических событий при добавлении к аспирину антитромбоцитарных препаратов (тикагрелора в дозе 60 мг x 2 раза, клопидогрела/прасугрела) был отмечен у больных, перенесших ИМ/ОКС не более 1 года назад и принимавших без кровотечений ДАТТ в течение 12 месяцев. Наш пациент перенес ОКС, завершившейся, несмотря на ЧКВ, мелкоочаговым инфарктом миокарда в 2013 г.

Поэтому, отвечая на 4-й вопрос о выборе варианта усиления антитромботической терапии для нашего пациента, мы выбрали комбинацию 100 мг аспирина с ривароксабаном 2,5 мг x 2 раза. Больной был выписан на терапии:

- Конкор 2,5 мг.
- Эдарби Кло (азилсартана медоксомил, хлорталидон) 40/12,5 мг.
- Метформин 1000 мг в ужин.
- Джардинс (эмпалифлозин) 10 мг утром.

- Аторвастатин увеличен до 80 мг.
- Аспирин кардио 100 мг.
- Ривароксабан 2,5 мг два раза в день.

Пациент был направлен к сосудистому хирургу для операции на правой ВСА. В марте 2019-го проведено оперативное лечение стеноза в правой ВСА. В настоящее время продолжает принимать назначенную терапию.



В завершение настоящего клинического разбора следует подчеркнуть, что в последних европейских рекомендациях 2019 г. по диагностике и лечению ХКС подчеркивается актуальность не только усиления антитромботической терапии, но и оптимизации контроля за модифицируемыми факторами риска с обязательным достижением их целевых значений. Важна также модификация стиля жизни с активизацией физической активности и отказом от курения. При этом пациент должен быть информирован врачом о важности исполнения рекомендаций. Для нашего пациента важным представляется достижение целевых значений артериального давления, холестерина ЛПНП, уровня глюкозы крови.



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

VIII МЕЖДУНАРОДНЫЙ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ФОРУМ «РОССИЙСКИЕ ДНИ СЕРДЦА»

ФГБУ «НМИЦ ИМ. В. А. АЛМАЗОВА» МИНЗДРАВА РОССИИ
(САНКТ-ПЕТЕРБУРГ, УЛ. АККУРАТОВА, Д. 2, СТ. МЕТРО «УДЕЛЬНАЯ»)

23-25 АПРЕЛЯ 2020 ГОДА | САНКТ-ПЕТЕРБУРГ

WWW.SCARDIO.RU



Профилактика венозных тромбозных осложнений у пациентов с активным онкологическим заболеванием, получающих медикаментозную противораковую химиотерапию в амбулаторных условиях. Роль апиксабана

Ю.А. Федоткина[✉], ORCID: 0000-0002-4562-1471, e-mail: juliafedotkina@mail.ru

Е.П. Панченко, ORCID: 0000-0002-9158-2522, e-mail: lizapanchenko@mail.ru

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 121552, Россия, Москва, 3-я Черепковская, д. 15А

Резюме

Онкологическое заболевание является одним из самых значимых факторов риска развития венозных тромбозных осложнений (ВТЭО). Лечение уже подтвержденного ВТЭО у онкологического пациента всегда сопряжено с дополнительными трудностями, которые связаны с лекарственными взаимодействиями, что может повлиять на эффективность химиотерапии или эффективность и безопасность антикоагулянтной терапии. Профилактика ВТЭО у онкологических пациентов могла бы занять лидирующие позиции. Тем не менее до сих пор остается неясным, нужно ли проводить медикаментозную тромбопрофилактику пациентом с онкологическими заболеваниями, так как тромботические риски и риски геморрагических осложнений широко варьируются и зависят от типа онкологического заболевания, стадии процесса и проводимого противоракового лечения. Четко критерии тромбопрофилактики определены у госпитализированных пациентов и пациентов, которым проводится хирургическое лечение. Однако длительная терапия рака преимущественно проводится в амбулаторных условиях. Проведение химиотерапии увеличивает риск развития ВТЭО. Новая таргетная терапия, которая проводится самостоятельно или в комбинации с традиционной химиотерапией, не уменьшает риск развития ВТЭО. «Золотым стандартом» по лечению и профилактике ВТЭО у онкологических пациентов являются низкомолекулярные гепарины. При использовании НМГ, особенно в группах онкологических пациентов с высоким тромботическим риском, было показано достоверное снижение тромботических событий, но кровотечения остаются главным неблагоприятным влиянием, нивелирующим пользу от медикаментозной тромбопрофилактики. Еще одна попытка увеличить безопасность тромбопрофилактики – это использование прямых пероральных антикоагулянтов (ППОАК). В статье рассматриваются современные положения медикаментозной тромбопрофилактики у пациентов с онкологическими заболеваниями, а также возможности использования ППОАК, в частности апиксабана, для профилактики рак-ассоциированных ВТЭО.

Ключевые слова: рак-ассоциированные венозные тромбозы, медикаментозная профилактика венозных тромбозов у онкологических пациентов, получающих химиотерапию, низкомолекулярные гепарины, прямые пероральные антикоагулянты, апиксабан

Для цитирования: Федоткина Ю.А., Панченко Е.П. Профилактика венозных тромбозных осложнений у пациентов с активным онкологическим заболеванием, получающих медикаментозную противораковую химиотерапию в амбулаторных условиях. Роль апиксабана. *Атеротромбоз*. 2019;(2):46-54. doi: 10.21518/2307-1109-2019-2-46-54

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Prophylaxis of venous thromboembolic complications in patients with active oncological disease, receiving medical anti-cancer chemotherapy in outpatient conditions. Role of apixaban

Yuliya A. Fedotkina[✉], ORCID: 0000-0002-4562-1471, e-mail: juliafedotkina@mail.ru

Elizaveta P. Panchenko, ORCID: 0000-0002-9158-2522, e-mail: lizapanchenko@mail.ru

Federal State Budgetary Organization «National Medical Research Center of Cardiology» of The Ministry of Healthcare of The Russian Federation; 15A, 3rd Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia

Abstract

Oncological disease is one of the most important risk factors for venous thromboembolic complications (VTEC). The treatment of an already confirmed VTEC in an oncological patient is always associated with additional difficulties, which are related to drug interactions, which may affect the efficacy of chemotherapy or the efficacy and safety of anticoagulant therapy. VTEC prophylaxis for oncological patients could take the lead. However, it remains unclear whether medication-based thromboprophylaxis should be given to patients with oncological diseases, as thrombotic risks and risks of hemorrhagic complications vary widely and depend on the type of cancer, the stage of the process and the anticancer treatment provided. The criteria for thromboprophylaxis are clearly defined for hospitalized patients and patients undergoing surgical treatment. However, long-term cancer therapy is mainly carried out in outpatient conditions. Chemotherapy increases the risk of developing VTEC. The new targeted therapy, which is performed independently or in combination with traditional chemotherapy, does not reduce the risk of developing VTEC. Low-molecular heparins are the «gold standard» for the treatment and prevention of VTEC in cancer patients.

When using LMWH, especially in groups of oncological patients with high thrombotic risk, a reliable decrease in thrombotic events was shown, but bleeding remains the main adverse effect, leveling out the benefit of medical thromboprophylaxis. Another attempt to increase the safety of thromboprophylaxis is the use of direct oral anticoagulants (DOACs). The article deals with modern provisions of medical thromboprophylaxis in patients with cancer, as well as the possibility of using DOACs, in particular apixaban, for the prevention of cancer-associated VTEC.

Keywords: cancer-associated venous thrombosis drug prophylaxis of venous thrombosis in cancer patients receiving chemotherapy; low-molecular weight heparins, direct oral anticoagulants, apixaban

For citation: Fedotkina Yu.A., Panchenko E.P. Prophylaxis of venous thromboembolic complications in patients with active cancer, receiving drug anti-cancer chemotherapy in outpatient conditions. The role of apixaban. *Aterotromboz = Atherothrombosis*. 2019;(2):46-54. (In Russ.) doi: 10.21518/2307-1109-2019-2-46-54

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest

ВВЕДЕНИЕ

Рак-ассоциированный тромбоз занимает второе место среди причин смерти пациентов после прогрессирования онкологического заболевания [1]. Пациент с онкологическим заболеванием имеет риск развития ВТЭО в 7 раз выше, чем у пациента без онкологического заболевания. Количество случаев развития ВТЭО у онкологических пациентов растет в мире с каждым годом [2–4]. Увеличение риска развития ВТЭО у онкологических пациентов ассоциировано с типом опухоли, с использованием центральных венозных катетеров для проведения химиотерапии, хирургическим вмешательством, а также с использованием медикаментозного противоракового лечения (препараты, препятствующие ангиогенезу, эритропозтины, гормональная, иммуномодулирующая терапия) [5–7]. Лечение уже подтвержденного ВТЭО у онкологического пациента всегда сопряжено с дополнительными трудностями, которые связаны с лекарственными взаимодействиями

при проведении химиотерапевтического лечения, что может повлиять на эффективность химиотерапии или эффективность и безопасность ППОАК; тромбоцитопенией, что увеличивает риск кровотечения. Профилактика ВТЭО у онкологических пациентов могла бы занять лидирующие позиции. Однако до сих пор остается неясным, нужно ли проводить первичную медикаментозную тромбопрофилактику пациентам с онкологическими заболеваниями, так как тромботические риски и риски геморрагических осложнений широко варьируются и зависят от типа онкологического заболевания, стадии процесса и проводимого противоракового лечения. Вопросы лечения [8–10] и профилактики [11, 12] рак-ассоциированных тромбозов широко изучаются в клинических исследованиях, в которых сравнивают ППОАК и низкомолекулярные гепарины (НМГ). И хотя ППОАК в клинических исследованиях показывают неплохой профиль риска/пользы, использование этой группы антикоагулянтов представляет проблемы с точки

зрения перорального приема, лекарственных взаимодействий, риска кровотечения и требует индивидуального подхода к выбору пациента для их использования [13, 14].

Четко критерии тромбопрофилактики определены у госпитализированных пациентов и пациентов, которым проводится хирургическое лечение. Однако длительная терапия рака преимущественно проводится в амбулаторных условиях. Проведение химиотерапии увеличивает риск развития ВТЭО. Новая таргетная терапия, которая проводится самостоятельно или в комбинации с традиционной химиотерапией, не уменьшает риск развития ВТЭО. В настоящее время большинство клинических исследований сосредоточено на пациентах с активным опухолевым процессом, которые амбулаторно получают курс химиотерапии. Первичная профилактика ВТЭО у онкологических пациентов не рекомендована без стратификации риска. Стратегия профилактики должна быть направлена, прежде всего, на пациентов высокого риска развития ВТЭО. Есть несколько моделей для определения степени риска развития ВТЭО у пациентов с активным раком. Модель оценки риска Khorana (критерии для отбора пациентов на первичную тромбопрофилактику, базирующиеся на шкале Khorana, подробно описаны в первом номере журнала «Атеротромбоз» за 2019 г.) [15] была разработана для оценки риска ВТЭО у пациентов, которые проходят курс химиотерапии. Эффективность этой модели была подтверждена в исследовании Vienna CATS [16] и других [17, 18], хотя последующие публикации ставили под сомнение воспроизводимость этой модели в некоторых популяциях пациентов [19–21].

Были предложены модификации модели Khorana: шкала PROTECT [17], в которую были добавлены в качестве предикторов ВТЭО использование ХТ-препаратов платины и гемцитабин; в шкалу CONKO [18] в качестве дополнительных факторов риска развития ВТЭО

были добавлены уровни Д-димера и р-селектина. Шкала COMPASS-CAT [22] была предложена для отдельных локализаций опухолей: молочная железа, толстая кишка, легкие, яичники. Риски по этой шкале определялись в зависимости от использования в лечении препаратов антрациклиновой группы или антигормональных препаратов, сроков диагностики онкозаболевания, установки центрального венозного катетера, стадии рака, наличия сердечно-сосудистых факторов риска, анамнеза ВТЭО, количества тромбоцитов, недавней госпитализации в стационар, связанной с острым заболеванием. Шкала ONCOTEV [23] базируется на шкале Khorana и дополнена наличием или отсутствием у пациента метастатического поражения, анамнезом ВТЭО, наличием факта компрессии, опухолью кровеносных или лимфатических сосудов.

Несмотря на ограничения, прогностические модели помогают врачам определять кандидатов для тромбопрофилактики. Американское общество клинической онкологии (ASCO), Национальная комплексная онкологическая сеть (NCCN), Европейское общество медицинской онкологии (ESMO) рекомендуют, чтобы кандидаты на амбулаторный курс химиотерапии были оценены в соответствии с моделью Khorana или другими шкалами риска перед началом курса химиотерапии и периодически в процессе лечения [24].

В сентябре 2019 г. вышли обновленные рекомендации по профилактике ВТЭО у онкологических пациентов [25].

ПРОФИЛАКТИКА ВТЭО У АМБУЛАТОРНЫХ ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАЮЩИХ ХИМИОТЕРАПИЮ

Рутинная первичная тромбопрофилактика НМГ, ППОАК, АВК (антагонисты витамина К) не показана (1В).

У пациентов с солидным образованием или метастатическим поражением

поджелудочной железы, с низким риском кровотечения, получающих амбулаторно ХТ, показано проведение первичной тромбопрофилактики НМГ (1B).

Первичная тромбопрофилактика НМГ не рекомендована амбулаторным пациентам, получающим ХТ, с солидным или метастатическим поражением легких, даже при низком риске геморрагических осложнений.

Первичная тромбопрофилактика ППОАК (апиксабан, ривароксабан) рекомендована амбулаторным пациентам, получающим ХТ и имеющим средний и высокий риск ВТЭО, связанный с видом опухоли (например, опухоли поджелудочной железы), либо набравшим ≥ 2 баллов по шкале Khorana, у которых нет активного кровотечения и которые не имеют высокого риска развития геморрагических осложнений (1B).

Пациентам, получающим иммунную терапию в комбинации со стероидами или системной ХТ, рекомендована первичная тромбопрофилактика (1A).

У данной категории пациентов схожая эффективность малых и терапевтических доз АВК, профилактических доз НМГ, малых доз АСК. Предпочтение: парентеральные антикоагулянты (2C).

Рутинное использование антикоагулянтов для профилактики катетер-индуцированных тромбозов не рекомендовано (1A).

До выхода последних рекомендаций по лечению и профилактике ВТЭО у онкологических пациентов в сентябре 2019 г. «золотым стандартом» для медикаментозной тромбопрофилактики были предложены НМГ. При совместном анализе 3 исследований с НМГ PROTECT, SAVE-ONCO и RHACS [26–28] по профилактике ВТЭО у пациентов высокого риска ≥ 3 баллов по шкале Khorana было показано достоверное снижение тромботических событий (относительный риск развития ВТЭО в группах медикаментозной тромбопрофилактики был 0,41 (95% ДИ 0,22–0,78; $p = 0,006$)). Однако кровотечения

остаются главным неблагоприятным влиянием, нивелирующим пользу от медикаментозной тромбопрофилактики. Еще одна попытка увеличить безопасность тромбопрофилактики – это использование ППОАК.

Наиболее успешными были исследования с апиксабаном, в которых оценивалась его безопасность (ADVOCATE, AVERT) и эффективность (AVERT) в плане профилактики ВТЭО у онкологических пациентов, которые получали химиотерапию в амбулаторных условиях.

Задачами пилотного исследования ADVOCATE [29] была оценка безопасности разных доз апиксабана у данной категории онкологических пациентов. В исследование было включено 125 пациентов. Пациенты были рандомизированы в три группы, в зависимости от получаемой дозы апиксабана: 32 пациента получили 5 мг/сут апиксабана, 30 пациентов – 10 мг, 33 пациента – 20 мг и 30 пациентов – плацебо. Первичной конечной точкой считалось большое либо клинически значимое кровотечение. Вторичной точкой считалось развитие ВТЭО и любых других побочных эффектов терапии. В группах апиксабана 5 и 10 мг больших кровотечений не было, было 2 больших кровотечения в группе 20 мг и 1 кровотечение в группе плацебо. Клинически значимых кровотечений – по одному в группе 5 и 10 мг, 2 – в группе 20 мг и 0 – в группе плацебо. Смертельных кровотечений не было. У 3 пациентов в группе плацебо развились ВТЭО. Важно признать, что протокол исследования потенциально выбран для пациентов с низким риском кровотечения. Большинство включенных в исследование – пациентки с раком молочной железы: 8 (25%) – в группе апиксабана 5 мг/сут, 12 (40%) – в группе апиксабана 10 мг/сут, 6 (18,2) – в группе апиксабана 20 мг/сут и 6 (20) – в группе плацебо. Всего 2 пациента с раком желудка были включены в исследование: один в группе плацебо, один в группе апиксабана 10 мг/сут. Примерно поровну было пациентов

с раком легкого – около 10% в каждой группе, раком прямой кишки – по 6% в группе аписабана 10 мг/сут и плацебо и по 15% – в группах 5 и 20 мг/сут. Пациенты, принимающие сопутствующую терапию ацетилсалициловой кислотой (АСК), были исключены.

В исследовании ADVOCATE была лабораторная часть, в которой анализировалось содержание биомаркеров тромбоза до и после терапии аписабаном. Образцы крови анализировали на содержание фрагмента F1+2, комплекс тромбин-антитромбин III, Д-димер и интерлейкин 6. При статистическом анализе только биомаркер F1+2 давал статистически значимые результаты. Для F1+2 исходные уровни были значительно выше, чем во время лечения аписабаном ($p < 0,001$). Наблюдался линейный доза-эффект в группах аписабана. При этом F1+2 снижался на 1,9% (95% ДИ 0,7–3,1%; $p = 0,004$) для каждого миллиграмма препарата. Результаты уровня Д-димера были в очень широком диапазоне, чтобы дать статистически значимые результаты.

Определение уровня Д-димера широко используется для диагностики ВТЭО у пациентов без онкологического заболевания. Д-димер у пациентов без онкологического заболевания имеет высокую отрицательную прогностическую ценность. У пациентов с раком уровень Д-димера может быть повышен из-за внутрисосудистых устройств или активации коагуляции опухолью. Было отмечено, что количество ложноположительных анализов на Д-димер было в три раза выше у онкологических больных по сравнению с пациентами без онкологического заболевания [30]. В крупном проспективном исследовании у онкологических больных с подозрением на ВТЭО уровни Д-димера были высокими, в то время как при инструментальном обследовании диагноз ВТЭО был исключен [31]. Большинство доступных рекомендаций не предлагают определение уровня Д-димера для диагностики ВТЭО у больных раком [24, 32–34]. В то время как некоторые

другие считают, что отрицательный тест имеет такую же диагностическую ценность у онкологических больных, как и у пациентов без онкологического заболевания, однако предлагается за нормальное значение принять более высокий уровень Д-димера (до 700 мг/л) в этой популяции.

В исследовании AVERT [35] оценивалась эффективность и безопасность медикаментозной тромбопрофилактики аписабаном в дозе 2,5 мг 2 раза в день против плацебо у онкологических пациентов высокого риска ВТЭО (по шкале Khorana более 2 баллов), получающих химиотерапию амбулаторно. В исследование было включено 563 пациента. Большинство пациентов имели гинекологические онкозаболевания (25,8%), лимфомы (25,3%) и поражение поджелудочной железы (13,6%). Около 7% – с поражением желудка, около 2% – с раком толстой кишки и по 4% – с поражением головного мозга. Средняя продолжительность периода лечения была 157 дней внутри группы аписабана и 155 дней в группе плацебо. Медиана длительности наблюдения составила 183 дня в каждой группе. Первичная конечная точка эффективности, которая включала в себя развитие эпизода ВТЭО, развилась у 12 из 288 пациентов (4,2%) в группе аписабана и у 28 из 275 пациентов (10,2%) в группе плацебо (ОР 0,41; 95% ДИ, 0,26–0,65; $p < 0,001$). Первичная конечная точка безопасности – большое кровотечение по ISTH [36] за весь период наблюдения развилось у 10 пациентов (3,5%) в группе аписабана и у 5 пациентов (1,8%) – в группе плацебо (ОР 2,00; 95% ДИ, 1,01–3,95; $p = 0,046$). Скорректированное соотношение шансов при венозной тромбоземболии, связанное с пользой аписабана по сравнению с плацебо, – 0,39 (95% ДИ, от 0,20 до 0,76). За период лечения большое кровотечение произошло у 6 из 288 пациентов (2,1%) в группе аписабана и у 3 из 275 пациентов (1,1%) – в группе плацебо (ОР 1,89; 95% ДИ 0,39–9,24). Смерть наступила

у 35 пациентов (12,2%) в группе апиксабана и 27 пациентов (9,8%) в группе плацебо. Из 62 погибших смерть 54 (87%) пациентов была связана с прогрессированием рака. Результаты исследования показали, что медикаментозная тромбопрофилактика апиксабаном ассоциировалась со значительным снижением риска развития ВТЭО среди амбулаторных пациентов, которые получали химиотерапию в амбулаторных условиях и имели средний или высокий риск развития ВТЭО по шкале Khorana.

Исследование AVERT имело ряд особенностей в дизайне и в категории включенных пациентов: не проводился предварительный скрининг пациентов с целью исключения ВТЭО; большинство пациентов были среднего тромботического риска – 64%; более 90% пациентов имели клиренс креатинина более 50 мл/ч; более 80% пациентов полностью завершили период наблюдения.

Исследование AVERT показало, что профилактика ВТЭО с использованием апиксабана у амбулаторных онкологических больных была эффективной и относительно безопасной, это позволило впервые включить апиксабан в современные рекомендации по профилактике ВТЭО.

ОСОБЕННОСТИ ПРОФИЛАКТИКИ ВТЭО У ПАЦИЕНТОВ С ОПУХОЛЯМИ ГОЛОВНОГО МОЗГА [37]

Риск развития ВТЭО у пациентов с первичным или метастатическим поражением головного мозга в 15 раз выше, чем в общей популяции онкологических пациентов [38]. Лечение и медикаментозная профилактика ВТЭО у этой категории пациентов сопряжены с высоким риском внутричерепных кровоизлияний. По современным рекомендациям [25] медикаментозная профилактика ВТЭО с помощью НМГ или НФГ (нефракционированные гепарины) рекомендована у пациентов, оперированных по поводу опухоли мозга. Первичная профилактика ВТЭО у пациентов с опухолями мозга,

которые не были подвергнуты нейрохирургическому лечению, не показана.

В октябре 2019 г. опубликован субанализ исследования AVERT, где ретроспективно выделили пациентов с первичным или метастатическим поражением головного мозга. В исследование было включено 24 пациента (4,2%) с первичным поражением мозга (глиобластома, астроцитомы) и 12 пациентов (2,1%) с метастатическим поражением. Из них 21 пациент получал апиксабан, а 15 – плацебо. Ни у одного пациента не было зарегистрировано внутричерепного или другого крупного кровотечения. У 1 пациента из группы апиксабана было клинически значимое носовое кровотечение, и 1 пациент с первичной лимфомой центральной нервной системы перенес ТЭЛА (тромбоэмболия легочной артерии). Среди пациентов с поражением центральной нервной системы, которые получали плацебо, трое перенесли ВТЭО (2 пациента с тромбозом глубоких вен, 1 пациент с ТЭЛА). Результаты этого субанализа с участием небольшой когорты пациентов дают основания предположить, что использование профилактических доз апиксабана могут относительно безопасно в плане развития интракраниальных кровотечений использоваться у пациентов с поражениями головного мозга.

Результаты субанализа AVERT согласуются с результатами еще одного когортного исследования с применением терапевтических доз ППОАК при лечении ВТЭО у пациентов с первичным или метастатическим поражением головного мозга [39].

В это исследование было включено 67 пациентов с первичным поражением головного мозга (20 пациентов получали лечебные дозы ППОАК и 47 – НМГ) и 105 пациентов с метастатическим поражением (21 – ППОАК и 84 – НМГ). Ни у одного пациента с первичным поражением головного мозга, которые получали терапию ППОАК, не произошло внутричерепное кровоизлияние. По результатам этих наблюдений,

пока на небольшом количестве пациентов, можно надеяться на относительную безопасность ППОАК у пациентов с поражением головного мозга в плане развития внутричерепных кровотечений.

Апиксабан в профилактической дозе 2,5 мг 2 раза в день тоже показал достаточно благоприятный профиль безопасности у данной категории пациентов. Кроме того, первичная профилактика ВТЭО у пациентов высокого тромботического риска (к которым относятся пациенты с поражением головного мозга) поможет во многих случаях избежать необходимости использования лечебных доз для лечения ВТЭО в этой популяции онкологических пациентов,

которые также являются пациентами и крайне высокого геморрагического риска [40].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последнее время много внимания уделяется профилактике ВТЭО. Несмотря на неудачи, неочевидные успехи, продолжают исследования в этой области. По всей видимости, дальнейшие исследования будут направлены на выбор «идеального» пациента для проведения тромбопрофилактики.

Поступила / Received 18.11.2019

Отрецензирована / Review 04.12.2019

Принята в печать / Accepted 05.12.2019

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

1. Levitan N., Dowlati A., Remick S.C., et al. Rates of initial and recurrent thromboembolic disease among patients with malignancy versus those without malignancy. Risk analysis using Medicare claims data. *Medicine (Baltimore)*. 1999;(78):285–91. doi: 10.1097/00005792-199909000-00001 .
2. Chew H.K., Wun T., Harvey D., et al. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch Intern Med*. 2006;(166):458–64. doi: 10.1001/archinte.166.4.458.
3. Khorana A.A., Francis C.W., Culakova E., et al. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. *J Thromb Haemost*. 2007;(5):632–34. doi: 10.1111/j.1538-7836.2007.02374.x.
4. Heit J.A., Spencer F.A., White R.H. The epidemiology of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;(41):3–14. doi: 10.1007/s11239-015-1311-6.
5. Timp J.F., Braekkan S.K., Versteeg H.H., et al. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis. *Blood*. 2013;(122):1712–1723. doi: 10.1182/blood-2013-04-460121.
6. Ahlbrecht J., Dickmann B., Ay C., et al. Tumor grade is associated with venous thromboembolism in patients with cancer: results from the vienna cancer and thrombosis study. *J Clin Oncol*. 2012;(30):3870–3875. doi: 10.1200/jco.2011.40.1810.
7. Trinh V.Q., Karakiewicz P.I., Sammon J., et al. Venous thromboembolism after major cancer surgery: temporal trends and patterns of care. *JAMA Surg*. 2014;(149):43–49. doi: 10.1001/jamasurg.2013.3172 .
8. Raskob G.E., van Es N., Verhamme P., et al. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2018;(378):615–624. doi: 10.1056/nejme1800041.
9. Young A.M., Marshall A., Thirlwall J., et al. Comparison of an oral factor xa inhibitor with low molecular weight heparin in patients with cancer with venous thromboembolism: results of a randomized trial (SELECT-D). *J Clin Oncol*. 2018;(36):2017–2023. doi: 10.1200/jco.2018.78.8034.
10. McBane R., Wysokinski W., Le-Rademacher J., et al. Apixaban, dalteparin, in active cancer associated venous thromboembolism, the ADAM VTE trial. *Blood*. 2018;(132):421. doi: 10.1182/blood-2018-99-118808 .
11. Khorana A.A., Soff G.A., Kakkar A.K., et al. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in high-risk ambulatory patients with cancer. *N Engl J Med* 2019;(380):720–728. doi: 10.1056/nejmoa1814630.
12. Carrier M., Abou-Nassar K., Mallick R., et al. Apixaban to prevent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2019;(380):711–719. doi: 10.1056/nejmoa1814468.
13. Short N.J., Connors J.M. New oral anticoagulants and the cancer patient. *Oncologist*. 2014;(19):82–93. doi: 10.1634/theoncologist.2013-0239.
14. Bellesoeur A., Thomas-Schoemann A., Allard M., et al. Pharmacokinetic variability of anticoagulants in patients with cancer-associated thrombosis: clinical consequences. *Crit Rev Oncol Hematol*.

- 2018;(129):102–112. doi: 10.1016/j.critrev-onc.2018.06.015.
15. Федоткина Ю.А. Профилактика венозных тромбозомболических осложнений у онкологических больных. *Атеротромбоз*. 2019;(1):8–24. doi: 10.21518/2307-1109-2019-1-8-24. Fedotkina Yu.A. Prevention of venous thromboembolic events in patients with cancer. *Aterotromboz = Atherothrombosis*. 2019;(1):8–24. (In Russ.) doi: 10.21518/2307-1109-2019-1-8-24
 16. Ay C., Pabinger I., Cohen A.T. Cancer-associated venous thromboembolism: burden, mechanisms, and management. *Thromb Haemost*. 2017;(117):219–230. doi: 10.1160/th16-08-0615.
 17. Verso M., Agnelli G., Barni S., et al. A modified Khorana risk assessment score for venous thromboembolism in cancer patients receiving chemotherapy: the Protecht score. *Intern Emerg Med*. 2012;(7):291–292. doi: 10.1007/s11739-012-0784-y.
 18. Pelzer U., Sinn M., Stieler J., et al. Primary pharmacological prevention of thromboembolic events in ambulatory patients with advanced pancreatic cancer treated with chemotherapy? *Dtsch Med Wochenschr* 2013;(138):2084–2088. [In German.] doi: 10.1055/s-0033-1349608.
 19. van Es N., Di Nisio M., Cesarman G., et al. Comparison of risk prediction scores for venous thromboembolism in cancer patients: a prospective cohort study. *Haematologica*. 2017;(102):1494–501. doi: 10.3324/haematol.2017.169060.
 20. Mansfield A.S., Tafur A.J., Wang C.E., et al. Predictors of active cancer thromboembolic outcomes: validation of the Khorana score among patients with lung cancer. *J Thromb Haemost*. 2016;(14):1773–1778. doi: 10.1111/jth.13592.
 21. Bezan A., Posch F., Ploner F., et al. Risk stratification for venous thromboembolism in patients with testicular germ cell tumors. *PLoS One*. 2017;(12):e0176283. doi: 10.1371/journal.pone.0176283.
 22. Gerotziafas G.T., Taher A., Abdel-Razeq H., et al. A predictive score for thrombosis associated with breast, colorectal, lung, or ovarian cancer: the prospective COMPASS-cancer-associated thrombosis study. *Oncologist*. 2017;(22):1222–1231. doi: 10.1634/theoncologist.2016-0414.
 23. Cella C.A., Di Minno G., Carlomagno C., et al. Preventing venous thromboembolism in ambulatory cancer patients: the ONKOTEV study. *Oncologist*. 2017;(22):601–608. doi: 10.1634/theoncologist.2016-0246.
 24. Farge D., Debourdeau P., Beckers M., Baglin C., Bauersachs R.M., Brenner B., et al. International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *J Thromb Haemost*. 2013;(11):56–70. doi: 10.1111/jth.12070.
 25. Farge D., Khorana A.L. et al. 2019 International clinical practice guidelines for the the treatment and prophylaxis VTE in patients with cancer. *Lancet Oncol*. 2019;20(10):e566–e581. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30336-5.
 26. Agnelli G., Gussoni G., Bianchini C., Verso M., et al. Nadroparin for the prevention of thromboembolic events in ambulatory patients with metastatic or locally advanced solid cancer receiving chemotherapy: a randomised placebo-controlled double-blind study. *Lancet Oncol*. 2009;(10):943–949. doi: 10.1016/S1470-2045(09)70232-3.
 27. Agnelli G., George D.J., Kakkar A.K., et al. Semuloparin for thromboprophylaxis in patients receiving chemotherapy for cancer. *N Engl J Med*. 2012;(366):601–6092. doi: 10.1056/nejmoa1108898.
 28. Alok A., Khorana, Charles W. Francis, Nicole M. Kuderer et al. Dalteparin thromboprophylaxis in cancer patients at high risk for venous thromboembolism: A randomized trial. *Thromb Res*. 2017;151:89–95. doi: 10.1016/j.thromres.2017.01.009.
 29. Levine M.N., Gu C., Liebman H.A., et al. A randomized phase II trial of apixaban for the prevention of thromboembolism in patients with metastatic cancer. *J Thromb Haemost*. 2012;10(5):807–814. doi: 10.1111/j.1538-7836.2012.04693.x.
 30. Sohne M., Kruij M.J.H.A., Nijkeuter M., Tick L., Kwakkel H., Halkes S.J.M., et al. Accuracy of clinical decision rule, D-dimer and spiral computed tomography in patients with malignancy, previous venous thromboembolism, COPD or heart failure and in older patients with suspected pulmonary embolism. *J Thromb Haemost*. 2006;(4):1042–1046. doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.01918.x.
 31. Knowlson L., Bacchu S., Paneesha S., McManus A., Randall K., Rose P., et al. Elevated D-dimers are also a marker of underlying malignancy and increased mortality in the absence of venous thromboembolism. *J Clin Pathol*. 2010;(63):818–822. doi: 10.1136/jcp.2010.076349.
 32. Falanga A., Roila F. On behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Management of venous thromboembolism (VTE) in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guideline. *Annals of Oncology*. 2011;22(suppl_6):vi85–vi92. doi: 10.1093/annonc/mdr392.
 33. Howard L.S., Hughes R.J. NICE guideline: manage-

- ment of venous thromboembolic diseases and role of thrombophilia testing. *Thorax*. 2013;68:391-393. doi: 10.1136/thoraxjnl-2012-202376.
34. Kearon C., Akl E.A., Comerota A.J., Prandoni P., Bounameaux H., Goldhaber S.Z. et al. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians. *Evidence-Based Clinical Practice Guidelines*. *Chest*. 2012;141 e419S-94S <https://doi.org/10.1378/chest.11-2301>
 35. Carrier M., Nassar K.A., Mallick R. Apixaban to Prevent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer. *N Engl J Med*. 2019;(380):711-719. doi: 10.1056/NEJMoa1814468.
 36. Farge D., Bounameaux H., Khorana A., et al International clinical practice guidelines including guidance for direct oral anticoagulants in the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *Lancet Oncol*. 2016;(17):e452-466. doi: 10.1016/s1470-2045(16)30369-2.
 37. Blom J.A.U., et al. Malignancies, Prothrombotic Mutations, and the Risk of Venous Thrombosis. *JAMA*, 2005;293(6):715. doi: 10.1001/jama.293.6.715
 38. Carney B.J., Uhlmann E.J., Puligandla M., et al. Intracranial hemorrhage with direct oral anticoagulants in patients with brain tumors. *J Throm Haemost*. 2019;17(01):72–76. doi: 10.1111/jth.14336.
 39. Miranda S., Benhamou Y., Wells Ph., Carrier M. Safety of Primary Thromboprophylaxis Using Apixaban in Ambulatory Cancer Patients with Intracranial Metastatic Disease or Primary Brain Tumors. *Thromb Haemost*. 2019;119(11):1886-1887. doi: 10.1055/s-0039-1695769.
 40. Khorana A.A., Connolly G.C. Assessing risk of venous thromboembolism in the patient with cancer. *Clin Oncol*. 2009;(27):4839-4847. doi: 10.1200/JCO.2009.22.3271.

Информация об авторах:

Федоткина Юлия Александровна, к.м.н., научный сотрудник отдела клинических проблем атеротромбоза, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 121552, Россия, Москва, 3-я Черепковская, д. 15А; e-mail: juliafedotkina@mail.ru

Панченко Елизавета Павловна, д.м.н., профессор, руководитель отдела клинических проблем атеротромбоза, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 121552, Россия, Москва, 3-я Черепковская, д. 15А; e-mail: lizapanchenko@mail.ru

Information about the authors:

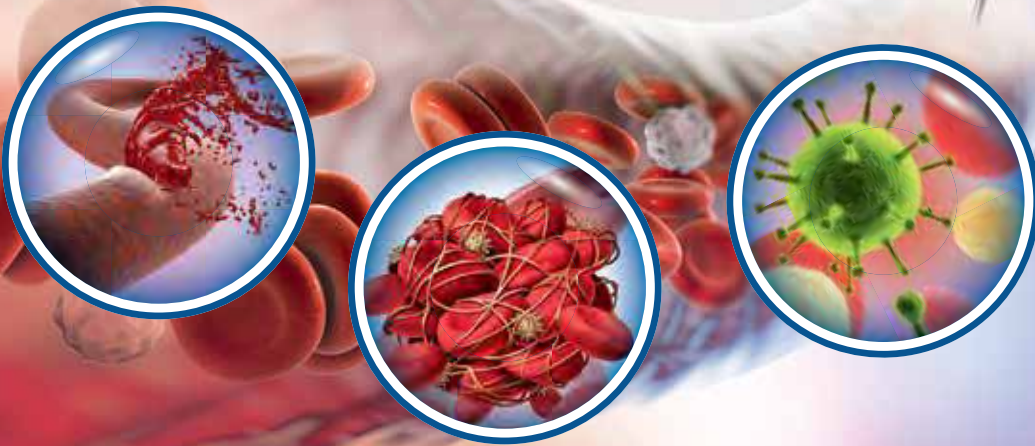
Yuliya A. Fedotkina, Cand. of Sci. (Med), Researcher in the Department of Clinical Problems of Atherothrombosis, Federal State Budgetary Organization «National Medical Research Center of Cardiology» of The Ministry of Healthcare of The Russian Federation; 15A, 3rd Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia; e-mail: juliafedotkina@mail.ru

Elizaveta P. Panchenko, Dr. of Sci. (Med), Professor, Head of Clinical Problems of Atherothrombosis, Federal State Budgetary Organization «National Medical Research Center of Cardiology» of The Ministry of Healthcare of The Russian Federation; 15A, 3rd Cherepkovskaya Str., Moscow, 121552, Russia; e-mail: lizapanchenko@mail.ru

Конгресс памяти акад. Б.Р. Гельфанда «СЕПСИС. КРОВОТЕЧЕНИЯ. ТРОМБОЗЫ. МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД»

Москва, 3-4 июня 2020 г.

Отель Holiday Inn Moscow Sokolniki, г. Москва, ул. Русаковская, д.24



РЕКЛАМА



www.arfpoint.ru

Сопредседатели:



Проценко Денис Николаевич

к.м.н., главный врач ГБУЗ «ГКБ № 40» Департамента здравоохранения города Москвы, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им Н.И. Пирогова» Минздрава России, главный внештатный анестезиолог-реаниматолог Департамента здравоохранения города Москвы (Москва)



Шифман Ефим Муневич

д.м.н., президент Ассоциации акушерских анестезиологов-реаниматологов, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии ФУВ ГБУЗ МО МОНКИ им. М.Ф. Владимирского, Заслуженный врач Республики Карелия, эксперт по анестезиологии и реаниматологии Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения, член Президиума ФАР, заместитель главного редактора журналов «Анестезиология и реаниматология», «Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова», «Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии» (Москва)



Куликов Александр Вениаминович

д.м.н., профессор, заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии, токсикологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, вице-президент Ассоциации акушерских анестезиологов-реаниматологов, член правления ФАР, председатель комитета ФАР по вопросам анестезии и интенсивной терапии в акушерстве и гинекологии, член редколлегии журнала «Анестезиология и реаниматология» (Екатеринбург)

ОСНОВНЫЕ ВОПРОСЫ КОНГРЕССА:

1. Острая кровопотеря
2. Венозные тромбоэмболические осложнения.
3. Сепсис.
4. Нозокомиальные инфекции.
5. Внебольничные инфекции.
6. Эфферентные методы детоксикации.



СООБЩЕСТВО
АНЕСТЕЗИОЛОГОВ-
РЕАНИМАТОЛОГОВ
СТОЛИЦЫ

Оргкомитет: aaar@arfpoint.ru +7 926 379-67-05



Сравнительная характеристика мультиморбидности, медикаментозного лечения и исходов у больных с сочетанием перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения и фибрилляции предсердий при наличии или отсутствии анамнеза инфаркта миокарда (данные регистров РЕГИОН)

Е.Ю. Окшина^{✉1}, e-mail: eokshina1977@mail.ru

М.М. Лукьянов¹

С.Ю. Марцевич¹

С.С. Якушин²

Н.П. Кутишенко¹

И.С. Явелов¹

А.Н. Воробьев²

К.Г. Переверзева²

А.В. Загребельный¹

К.А. Мосейчук²

Н.А. Дмитриева¹

Е.В. Кудряшов¹

С.А. Бойцов³

О.М. Драпкина¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины; 101000, Россия, Москва, Петроверигский пер., д. 10

² Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова; 390026, Россия, Рязань, ул. Высоковольная, д. 9

³ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии; 121500, Россия, Москва, 3-я Черепковская, д. 15А

Резюме

ЦЕЛЬ. В рамках амбулаторных и госпитального регистров РЕГИОН (РЕГИстр больных, перенесших Острое Нарушение мозгового кровообращения) провести сравнительную оценку демографических и клинико-анамнестических характеристик, медикаментозного лечения и исходов в клинической практике у больных с сочетанием перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) и фибрилляции предсердий (ФП) при наличии или отсутствии инфаркта миокарда (ИМ) в анамнезе.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ. В амбулаторные регистры РЕГИОН (Рязань) и в госпитальный регистр РЕГИОН (Москва) включено 1886 пациентов, перенесших ОНМК (возраст $70,6 \pm 12,5$ лет, 41,9% мужчин), из них с ФП 516 (27,4%) человек. Группы сравнения составили 152 (8,1%) пациента с сочетанием перенесенного ОНМК, ФП и ИМ в анамнезе (группа ОНМК + ФП + ИМ) и 364 (19,3%) больных с ОНМК, ФП без анамнеза ИМ (группа ОНМК + ФП без ИМ). Проанализированы наличие сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), сопутствующих заболеваний, медикаментозная терапия и исходы.

РЕЗУЛЬТАТЫ. В группе пациентов ОНМК + ФП + ИМ, по сравнению с пациентами группы ОНМК + ФП без ИМ, была статистически значимо выше доля лиц с АГ (100% и 97,2%), ИБС (100% и 87,1%), ХСН (68,4% и 57,1%), повторного ОНМК (36,9% и 23,9%), сахарного диабета у женщин (39,5% и 20,4%). В группах сравнения доля курящих (13,3% и 15,5%), пациентов с отягощенной наследственностью раннего развития ССЗ (2,1% и 1,1%) и гиперхолестеринемией (41,1% и 50,0%) существенно не различалась, однако в группе ОНМК + ФП + ИМ, по сравнению с группой ОНМК + ФП без ИМ, был выше риск по шкале $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ ($5,26 \pm 1,32$ и $4,09 \pm 1,44$; $p < 0,001$) и шкале HAS-BLED ($1,91 \pm 0,76$ и $1,62 \pm 0,79$; $p < 0,01$). У больных с ФП регистра РЕГИОН, как с перенесенным ИМ, так и без ИМ, частота должных медикаментозных назначений по поводу ССЗ была недостаточной (в среднем 46,6% и 38,9%), особенно назначения антикоагулянтов (19,1% и 21,4%), статинов при ИБС (33,6% и 27,4%) и бета-адреноблокаторов при ХСН (39,4% и 35,6%). За четырехлетний период наблюдения у больных группы ОНМК + ФП + ИМ, по сравнению с постинсультными пациентами без анамнеза ИМ, смертность от всех причин была в 1,5 раза выше (56,6% и 37,6%, $p = 0,0001$), чаще развивался нефатальный ИМ (2,0% и 0,3%, $p = 0,04$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Больные с сочетанием перенесенных ОНМК, ФП и анамнеза ИМ являются группой очень высокого риска неблагоприятного исхода при наблюдении на амбулаторном этапе. Для данных пациентов крайне важным является повышение качества медикаментозной терапии и эффективности вторичной профилактики.

Ключевые слова: острое нарушение мозгового кровообращения, фибрилляция предсердий, инфаркт миокарда, амбулаторный регистр, госпитальный регистр, сердечно-сосудистая мультиморбидность, медикаментозная терапия, проспективное наблюдение, исходы

Для цитирования: Окшина Е.Ю., Лукьянов М.М., Марцевич С.Ю., Якушин С.С., Кутишенко Н.П., Явелов И.С., Воробьев А.Н., Переверзева К.Г., Загребельный А.В., Мосейчук К.А., Дмитриева Н.А., Кудряшов Е.В., Бойцов С.А., Драпкина О.М. Сравнительная характеристика мультиморбидности, медикаментозного лечения и исходов у больных с сочетанием перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения и фибрилляции предсердий при наличии или отсутствии анамнеза инфаркта миокарда (данные регистров регион). *Атеротромбоз*. 2019;(2):56-67. doi: 10.21518/2307-1109-2019-2-56-67

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Comparative characteristics of multimorbidity, drug treatment and outcomes in poststroke patients with atrial fibrillation and with or without history of myocardial infarction (registry REGION data)

Elena Yu. Okshina[✉], e-mail: eokshina1977@mail.ru

Mikhail M. Loukianov¹

Sergey Yu. Martsevich¹

Sergey S. Yakushin²

Natalia P. Kutishenko¹

Igor S. Yavelov¹

Alexander N. Vorobyev²

Kristina G. Pereverzeva²

Alexander V. Zagrebelyny¹

Nadezhda A. Dmitrieva¹

Egor V. Kudryashov¹

Sergey A. Boytsov³

Oxana M. Drapkina¹

¹ National Medical Research Center for Preventive Medicine; 10, Petroverigskiy lane, Moscow, 101990, Russia

² Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov; Vysokovoltynaya ul. 9, Ryazan, 390026, Russia

³ National Medical Research Center of Cardiology; 15A, 3rd Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia

Abstract

AIM. Within the framework of outpatient and hospital registers of REGION (REGister of patients who have undergone acute cerebrovascular accident) to carry out a comparative assessment of demographic and clinical-anamnestical characteristics, medical treatment and outcomes in clinical practice in patients with a combination of undergone acute cerebrovascular accident (ACVA) and atrial fibrillation (AF) in the presence or absence of myocardial infarction (MI) in the medical history. **MATERIAL AND METHODS.** Outpatient registers REGION (Ryazan) and hospital register REGION (Moscow) included 1886 patients who have undergone ACVA (age 70.6 ± 12.5 years, 41.9% of men), of them 516 (27.4%) people with AF. Comparison groups included 152 (8.1%) patients with a combination of ACVA, AF and MI in medical history (ACVA + AF + MI group) and 364 (19.3%) patients with ACVA, AF without MI (ACVA + AF without MI group). The presence of cardiovascular diseases (CVD), concomitant diseases, drug therapy and outcomes were analyzed.

RESULTS. In the group of ACVA + AF + MI patients, compared to the ACVA + AF without MI group, the share of patients with AH (100% and 97.2%), IHD (100% and 87.1%), CHD (68.4% and 57.1%), repeated ACVA (36.9% and 23.9%), diabetes mellitus in women (39.5% and 20.4%) was statistically significantly higher. In the comparison groups, the share of smokers (13.3% and 15.5%), patients with burdened heredity of early development of CVDs (2.1% and 1.1%) and hypercholesterolemia (41.1% and 50.0%) did not differ significantly, however, in the group of ACVA + AF + MI, in comparison with the group of ACVA + AF without MI, there was a higher risk on the CHA2DS2-VASc scale (5.26 ± 1.32 and 4.09 ± 1.44 ; $p < 0.001$) and HAS-BLED scale (1.91 ± 0.76 and 1.62 ± 0.79 ; $p < 0.01$). Patients with AF of REGION register, both with and without MI, had insufficient frequency of proper medical prescriptions for CVDs (46.6% and 38.9% on average), especially prescription of anticoagulants (19.1% and 21.4%), statins in case of IHD (33.6% and 27.4%) and beta-adrenoblockers in case of CHD (39.4% and 35.6%). During the four-year period of observation, in comparison with post-stroke patients without a history of MI, the mortality rate for all causes was 1.5 times higher (56.6% and 37.6%, $p = 0.0001$), the incidence of non-fatal MI was higher (2.0% and 0.3%, $p = 0.04$).

CONCLUSION. Patients with a combination of ACVA, AF and MI history are a very high risk group for adverse outcomes observed on an outpatient stage. For these patients it is very important to improve the quality of drug therapy and the effectiveness of secondary prophylaxis.

Keywords: acute cerebrovascular accident, atrial fibrillation, myocardial infarction, outpatient registry, hospital registry, cardiovascular multimorbidity, drug treatment, prospective follow-up, outcomes

For citation: Okshina E.Yu., Loukianov M.M., Martsevich S.Yu., Yakushin S.S., Kutishenko N.P., Yavelov I.S., Vorobyev A.N., Pereverzeva K.G., Zagrebelyy A.V., Dmitrieva N.A., Kudryashov E.V., Boytsov S.A., Drapkina O.M. Comparative characteristics of multimorbidity, drug treatment and outcomes in poststroke patients with atrial fibrillation and with or without history of myocardial infarction (registry REGION data). *Aterotromboz = Atherothrombosis*. 2019;(2):56-67. (In Russ.) doi: 10.21518/2307-1109-2019-2-56-67

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

ВВЕДЕНИЕ

Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) остается одной из наиболее значимых медицинских и социальных проблем, внося существенный вклад в смертность и инвалидизацию населения [1, 2].

Фибрилляция предсердий (ФП) является самым распространенным нарушением ритма сердца, доля которого в общей популяции составляет 1–2% и неуклонно растет [3]. ФП ассоциирована не только с ухудшением качества жизни, но и с более высокой частотой тромбоэмболических осложнений (ТЭО), в т.ч. в пять раз повышает риск развития острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) и увеличивает вдвое связанную с ним смертность, а также значительно повышает риск повторного ОНМК у постинсультных больных [4, 5].

Одним из наиболее эффективных методов оценки мультиморбидности, лечения и исходов у пациентов с ССЗ в реальной клинической практике являются регистры [6]. По данным регистров, доля лиц с ФП среди больных, перенесших ОНМК, составляет в клинической практике 14,8–25% [7, 8]. При этом выраженная мультиморбидность у большинства больных с ОНМК в анамнезе включает в себя не только ФП, но и АГ, ИБС, сахарный диабет и ряд других прогностически значимых заболеваний.

Наличие перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) является важным независимым фактором риска последующего развития нефатальных и фатальных сердечно-сосудистых осложнений. Однако особенности мультиморбидности, лечения и исходов у больных с сочетанием

перенесенного ОНМК и ФП при наличии и отсутствии ИМ в анамнезе изучены недостаточно.

В связи с вышеизложенным представляется важным оценить демографические и клинико-анамнестические характеристики, медикаментозное лечение и исходы у больных с сочетанием перенесенного ОНМК и ФП при наличии или отсутствии анамнеза ИМ в повседневной клинической практике.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Всего в амбулаторный и госпитальный регистры РЕГИОН (РЕГИстр больных, перенесших Острое Нарушение мозгового кровообращения) включено 1886 больных (мужчин 41,9%, средний возраст $70,6 \pm 12,5$ лет), перенесших ОНМК (мозговой инсульт либо транзиторную ишемическую атаку). В амбулаторные регистры больных с перенесенным ОНМК были включены 986 пациентов, обратившихся в три поликлиники г. Рязани. В регистр больных, перенесших ОНМК любой давности (регистр ОНМК-ЛД), вошли 511 пациентов, обратившихся в поликлинику к врачам любого профиля в марте – мае, сентябре – октябре 2012 г. и январе – феврале 2013 г. В регистр больных, впервые обратившихся в 2013–2015 гг. в вышеуказанные поликлиники после перенесенного ОНМК (регистр ОНМК-ПО), включены 475 пациентов.

Госпитальный регистр пациентов, перенесших ОНМК, был создан на базе сосудистого центра, входящего в структуру одной из городских клинических больниц г. Москвы (РЕГИОН-Москва). Всего включено 900 больных, госпитализированных с 01 января 2014 г. по 30 апреля

2017 г. в отделение анестезиологии/реанимации для больных с ОНМК, а в последующем – в неврологическое отделение для больных с ОНМК регионального сосудистого центра, у которых в стационаре был установлен диагноз «ОНМК». Более подробно протокол всего регистра РЕГИОН и отдельных его частей был опубликован ранее [9, 10].

Статистическую обработку результатов проводили с применением статистического пакета SPSS Statistics 20.0 (IBM). В случае нормального распределения, а также равенства выборочных дисперсий для сравнения выборок использовался t-критерий Стьюдента. Значения непрерывных величин представлены с указанием среднего значения признака и среднего квадратичного отклонения ($M \pm SD$). Для сравнения дискретных величин использовался χ^2 с поправкой на непрерывность. Статистически значимыми считали различия при значениях двустороннего $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В регистры РЕГИОН включено 1886 пациентов с ОНМК, из них 152 (8,1%) с ФП и перенесенным ранее ИМ (группа ОНМК + ФП + ИМ) и 364 (19,3%) – без анамнеза ИМ (группа ОНМК + ФП без ИМ). Возраст пациентов в группе ОНМК + ФП + ИМ ($75,8 \pm 9,1$), в сравнении с пациентами с ОНМК + ФП без ИМ ($75,6 \pm 10,0$), значительно не отличался ($p > 0,05$). Среди пациентов с ОНМК + ФП и ИМ доля мужчин (50%) была в 1,5 раза больше, чем в группе без ИМ (32,7%), $p < 0,0001$. В группе постинсультных пациентов с ФП и ИМ в анамнезе, по сравнению с пациентами группы с ФП без ИМ, доля лиц с АГ, ИБС, ХСН была значимо выше (табл. 1). Также в этой группе была в 1,5 раза больше доля пациентов с повторным ОНМК (36,2% и 23,9%, $p = 0,004$). Пациенты с наличием ИМ в анамнезе характеризовались более выраженной кардиоваскулярной коморбидностью: доля лиц с четырьмя диагнозами ССЗ была в 1,3 раза больше (65,8%

и 51,1%, $p < 0,0001$), а среднее число ССЗ составило $3,64 \pm 0,52$ и $3,41 \pm 0,66$ ($p < 0,01$).

В группах постинсультных пациентов с ФП как с наличием ИМ, так и отсутствием ИМ в анамнезе наиболее часто встречалась постоянная форма ФП, которая составила около половины всех случаев (46,7 и 55,8% соответственно). Между группами сравнения значимых различий доли лиц с пароксизмальной и персистирующей формами ФП не выявлено. Обращает внимание, что постоянная форма составляла около половины всех случаев ФП в обеих группах. Следует отметить, что в группе пациентов без анамнеза ИМ имела место тенденция к большей частоте постоянной ФП, чем у лиц с анамнезом ИМ (55,8% по сравнению с 46,7%; $p = 0,06$), причем различия между группами по данному критерию были достоверными у мужчин (58,8% и 36,8%; $p = 0,003$) и не были значимыми у женщин (54,3% и 56,6%; $p = 0,73$). В группах ОНМК + ФП + ИМ и ОНМК без ИМ доля курящих значимо не различалась, так же как и доля лиц с гиперхолестеринемией (уровень общего холестерина более 5 ммоль/л) и отягощенной наследственностью раннего

ТАБЛИЦА 1. Сердечно-сосудистая коморбидность у больных с перенесенным ОНМК с ФП в сочетании и без сочетания с анамнезом ИМ

TABLE 1. Cardiovascular comorbidity in patients with ACVA and AF with and without MI history

Показатель	ОНМК + ФП + ИМ (n = 152)	ОНМК + ФП без ИМ (n = 364)	P
АГ n (%)	152 (100%)	354 (97,2%)	0,04
ИБС n (%)	152 (100%)	317 (87,1%)	<0,001
ХСН n (%)	104 (68,4%)	208 (57,1%)	0,02
4 диагноза ССЗ n (%)	100 (65,8%)	186 (51,1%)	0,003
Среднее число диагнозов ССЗ ($M \pm SD$)	$3,64 \pm 0,52$	$3,41 \pm 0,66$	<0,01

ТАБЛИЦА 2. Частота назначений основных групп лекарственных препаратов больным групп сравнения**TABLE 2. Frequency of prescriptions of the main groups of drugs to patients of the comparison groups**

Группа препаратов	ОНМК + ФП + ИМ (n = 152)	ОНМК + ФП без ИМ (n = 364)	P
иАПФ/БРА	92 (59,2%)	169 (46,4%)	0,004
БАБ	58 (38,2%)	141 (38,7%)	0,9
Антагонисты кальция	34 (22,4%)	70 (19,2%)	0,42
Диуретики	62 (40,8%)	107 (29,4%)	0,01
Статины	45 (29,6%)	102 (28%)	0,72
Оральные антикоагулянты	29 (19,1%)	78 (21,4%)	0,55
Антиагреганты	72 (47,4%)	122 (33,5%)	0,004
Ноотропные препараты	32 (21,1%)	91 (27,5%)	0,34

развития ССЗ. Следует отметить, что у значительной части пациентов информация об этих факторах риска отсутствовала.

Доля лиц с сопутствующей некардиальной патологией в группах сравнения значительно различалась ($p > 0,05$): сахарный диабет – 25% и 17,8%, болезни органов дыхания – 23,7% и 25,5%, болезни почек – 13,8% и 16,1%, заболевания органов пищеварения – 27,6% и 27,5%, ожирение – 11,8% и 16,8%, анемия – 8,6% и 6,6%. В то же время у женщин группы ОНМК + ФП + ИМ, по сравнению с группой ОНМК без ИМ, сахарный диабет диагностировался достоверно чаще (39,5% и 20,4%; $p = 0,008$). Среднее суммарное число ССЗ и некардиальных заболеваний было значительно больше в группе ОНМК с ФП и ИМ ($4,75 \pm 1,23$ по сравнению с $4,51 \pm 1,3$; $p < 0,05$). Риск ТЭО по шкале CHA₂DS₂-VASc был достоверно выше у больных с ОНМК + ФП и ИМ в сравнении с пациентами без анамнеза ИМ ($5,26 \pm 1,32$ и $4,09 \pm 1,44$; $p < 0,001$), также был выше и риск геморрагических осложнений по шкале HAS-BLED ($1,91 \pm 0,76$ и $1,62 \pm 0,79$; $p < 0,01$).

Больным, перенесшим ОНМК в сочетании с ФП, наиболее часто назначались ингибиторы АПФ (иАПФ) и блокаторы рецепторов к ангиотензину (БРА) – в 261 (50,6%) случае, а также бета-адреноблокаторы – 199 (38,6%), антиагреганты – 194 (37,8%), диуретики – 169 (32,8%). Рекомендации по приему статинов отмечены лишь у 147 (28%) из включенных в регистры пациентов. Еще меньшему числу больных были назначены пероральные антикоагулянты – 107 (20,7%). В то же время ноотропные препараты, не обладающие доказанным благоприятным действием на прогноз, были рекомендованы 123 (23,8%) пациентам амбулаторных и госпитального регистров.

ТАБЛИЦА 3. Частота прогноз-модифицирующих медикаментозных назначений по поводу ССЗ (%)
TABLE 3. Frequency of prognosis-modifying medical prescriptions regarding CVDs (%)

Группа ЛП и показания к их назначению	ОНМК + ФП + ИМ (%) n = 152	ОНМК + ФП без ИМ (%) n = 364	P
Антигипертензивная терапия при АГ	73% (111 из 152)	62,1%* (220 из 354)	0,02
иАПФ/БРА при ХСН	66,3% (69 из 104)	50,5%* (105 из 208)	0,008
иАПФ при ПИКС	60,5% (92 из 152)	–	
β-АБ при ХСН	39,4% (41 из 104)	35,6% (74 из 208)	0,51
β-АБ при ПИКС	38,2% (58 из 152)	–	
Статины при ИБС	33,6% (51 из 152)	27,4% (87 из 317)	0,18
Антикоагулянты при ФП	19,1% (29 из 152)	21,4% (78 из 364)	0,55
Средняя частота соблюдения обязательных показаний (%)	46,6% (451 из 968)	38,9%* (564 из 1451)	0,0002

* Достоверно ($p < 0,05$) по сравнению с пациентами с ОНМК + ФП + ИМ.

При сопоставлении частоты назначения по поводу ССЗ основных групп лекарственных препаратов больным групп сравнения выявлена значимо большая частота назначения и АПФ, и БРА, антиагрегантов и диуретиков пациентам группы ОНМК + ФП в сочетании с ИМ (табл. 2).

У больных с ФП регистра РЕГИОН, как с перенесенным ИМ, так и без ИМ, должные медикаментозные назначения по поводу ССЗ осуществлялись недостаточно часто (табл. 3), особенно назначение антикоагулянтов – 19,1% и 21,4%; статинов при ИБС – 33,6% и 27,4% и бета-адреноблокаторов при ХСН – 39% и 35,6% соответственно. У больных группы ОНМК + ФП + ИМ достоверно чаще назначались и АПФ/БРА при ХСН, и антиагреганты. Важно отметить, что в целом частота соблюдения должных показаний была значимо выше у пациентов группы ОНМК с ФП и ИМ (46,6% по сравнению с 38,9%; $p < 0,001$).

В группе ОНМК + ФП + ИМ, по сравнению с группой ОНМК + ФП без ИМ, в течение четырехлетнего периода наблюдения в 1,5 раза была выше смертность от всех причин ($p = 0,0001$), достоверно выше была доля пациентов с развитием нефатального ИМ ($p = 0,04$), при этом частота развития нефатального повторного ОНМК значимо не различалась (табл. 4). Больные группы без анамнеза ИМ чаще госпитализировались по поводу ССЗ (14,3% по сравнению с 7,9%; $p = 0,04$), при этом доля повторных госпитализаций значимо не различалась (18,7% и 14,3% соответственно; $p = 0,69$).

ОБСУЖДЕНИЕ

По данным регистра РЕГИОН, доля пациентов с ФП составила 27,4%, что почти совпадает с данными регистра ЛИС-2 (26,8%) и регистра, проведенного в Ульяновске (24,8%), но была значительно выше, чем в зарубежных и некоторых других российских исследованиях (14,8–19,7%) [7, 8, 11, 12].

ТАБЛИЦА 4. Отдаленные исходы у больных с перенесенным ОНМК + ФП в сочетании и без сочетания с анамнезом ИМ (n, %)

TABLE 4. Delayed outcomes in patients with ACVA + AF with and without MI history (n, %)

Показатель	ОНМК + ФП + ИМ (n = 152)	ОНМК + ФП без ИМ (n = 364)	P
Смерть от всех причин	86 (56,6%)	137 (37,6%)	0,0001
Нефатальный ИМ	3 (2,0%)	1 (0,3%)	0,04
Нефатальный МИ	9 (5,9%)	21 (5,8%)	0,95
Число (доля) пациентов, госпитализированных по поводу ССЗ	12 (7,9%)	52 (14,3%)	0,04

Среди пациентов с сочетанием ОНМК и ФП доля лиц с перенесенным ИМ была в среднем – 29,5%, это значительно больше, чем в исследованиях, проведенных в других европейских странах – 14,1% и Канаде – 18,2% [13, 14]. Обращает на себя внимание тот факт, что в большинстве зарубежных регистров ОНМК указывается доля пациентов с ИБС, при этом не приводятся данные о числе пациентов с перенесенным ИМ. В частности, по результатам регистровых исследований среди больных с ОНМК и ФП доля лиц с ИБС составила: в Германии – 30,3–39%, Дании – 36,4%, в США – 19,7–31,6% [3, 15–18], при этом в регистре РЕГИОН доля лиц с сочетанием перенесенного ОНМК, ФП и ИБС была намного больше и составила 89,5%.

Среди больных с сочетанием ОНМК + ФП в регистре РЕГИОН пациентов с ХСН также оказалось существенно больше (60,5%), чем в ряде зарубежных регистров. Так, в немецких регистрах таких пациентов было 18,7–40,6%, в датском – 30,7%, а в регистре ОНМК в Англии – 6,6% [15, 16, 18, 19]. Эти различия, возможно, обусловлены как более тяжелым контингентом больных, включенных в регистр РЕГИОН, так и гипердиагностикой данной патологии.

Доля пациентов с повторными ОНМК в регистре РЕГИОН в среднем составила 27,5% случаев,

что значительно больше, чем в зарубежных регистровых исследованиях, – 14,7–19,7% [20, 21], но в то же время сопоставимо с данными регистров ОНМК, проведенных в РФ: 22–24% [8, 11]. Такой высокий процент случаев повторного референсного ОНМК свидетельствует о недостаточном качестве вторичной профилактики ОНМК и необходимости его улучшения.

Частота назначения ОАК у больных с ОНМК и ФП в группах сравнения была недостаточной и значимо не отличалась (19,9% и 21,4%; $p > 0,05$), несмотря на то, что у пациентов с анамнезом ИМ риск развития ТЭО по шкале CHA2DS2-VASc был достоверно выше ($5,26 \pm 1,32$ и $4,09 \pm 1,44$; $p < 0,001$). Столь же высокий риск ТЭО выявлен у пациентов регистра исследователей из Японии ($5,18 \pm 1,34$) и регистра, проведенного в Великобритании ($5,57 \pm 1,27$) [22]. Следует отметить, что, хотя риск геморрагических осложнений по шкале HAS-BLED был также значимо выше у пациентов группы ОНМК + ФП + ИМ ($1,91 \pm 0,76$ по сравнению с $1,62 \pm 0,79$; $p < 0,01$), это не может служить достаточным основанием для отсутствия в назначениях ОАК пациентам высокого риска ТЭО.

Прогностически значимая терапия статинами была назначена лишь в 28,5% случаев, что сопоставимо с данными Афинского регистра – 25,2% и значительно меньше, чем в регистре ОНМК у больных с ФП в Корее (44,9%) [23, 24]. В то же время в 21–27,5% случаев назначались ноотропные препараты, у которых нет доказанного благоприятного влияния на прогноз у данной категории пациентов. В целом средняя частота соблюдения обязательных прогностически значимых показаний для назначения медикаментозной терапии была недостаточной и составила у больных с наличием/отсутствием анамнеза ИМ лишь 46,6 и 38,9%.

По данным проспективного четырехлетнего наблюдения группа ОНМК + ФП + ИМ, по сравнению с пациентами без анамнеза ИМ, характеризовалась более высокой смертностью от всех

причин (умерло 56,6% пациентов, что в 1,5 раза больше, чем у лиц без анамнеза ИМ, – 37,6%), а также большей частотой развития нефатального ИМ. Из имеющихся литературных источников информация о смертности в регистрах ОНМК среди пациентов с сочетанием ФП и ИМ получить не удалось.

Данные международных регистровых исследований однозначно свидетельствуют о том, что смертность у пациентов с перенесенным ОНМК и ФП значительно выше, чем у таковых без ФП [3, 22]. Смертность от всех причин за 4 года наблюдения постинсультных больных с ФП была, в частности, сходной по данным канадского регистра [14] и исследования РЕГИОН (47,9 и 43,2% соответственно).

В последующих публикациях нами будет представлено комплексное сопоставление групп постинсультных больных не только с наличием/отсутствием перенесенного ИМ при диагностированной ФП, но и без данного нарушения ритма сердца.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Среди больных с сочетанием перенесенного ОНМК и ФП доля пациентов с анамнезом ИМ составила 29,5%. В группе больных ОНМК + ФП + ИМ, по сравнению с группой ОНМК + ФП без ИМ, была больше доля лиц с АГ, ИБС, ХСН, повторным ОНМК и с сахарным диабетом, были выше риски развития тромбоэмболических и геморрагических осложнений. Частота назначения должной прогностически значимой медикаментозной терапии была недостаточной у больных с ОНМК и ФП как при наличии, так и при отсутствии анамнеза ИМ (в среднем 46,6% и 38,9%), в особенности недостаточно часто назначались антикоагулянты, статины, а также бета-адреноблокаторы при ХСН. По данным проспективного четырехлетнего наблюдения, группа ОНМК + ФП + ИМ, по сравнению с пациентами без анамнеза ИМ, характеризовалась более высокой смертностью от всех причин (умерло 56,6% пациентов,

что в 1,5 раза больше, чем у лиц без анамнеза ИМ, – 37,6%), большей частотой развития нефатального ИМ. Больные с сочетанием перенесенных ОНМК, ФП и анамнеза ИМ являются группой очень высокого риска неблагоприятного исхода при наблюдении на амбулаторном этапе. Для данных пациентов крайне важным

является повышение качества медикаментозной терапии и эффективности вторичной профилактики.

Поступила / Received 21.10.2019

Отрецензирована / Review 17.11.2019

Принята в печать / Accepted 30.11.2019

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Benjamin E.J., Muntner P., Alonso A. et al. Heart Disease and Stroke Statistics–2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139(10):e56–e528. doi: 10.1161/CIR.0000000000000659.
- Скворцова В.И., Шетова И.М., Какорина Е.П. и др. Снижение смертности от острых нарушений мозгового кровообращения в результате реализации комплекса мероприятий по совершенствованию медицинской помощи пациентам с сосудистыми заболеваниями в Российской Федерации. *Профилактическая медицина*. 2018;21(1):4–10. doi: 10.17116/profmed20182114–10.
- Alkhouli M., Alqahtani F., Aljohani S. et al. Burden of Atrial Fibrillation-Associated Ischemic Stroke in the United States. *J A C C: Clinical Electrophysiology*. 2018;4(5):618. doi: 10.1016/j.jacep.2018.02.021.
- January C.T., Wann L.S., Calkins H., et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;74(1):104–132. doi: 10.1016/j.jacc.2019.01.011.
- Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D. et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal*. 2016;37(38):2893–2962. doi: 10.1093/eurheartj/ehw210.
- Бойцов С.А., Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П. и соавт. Регистры в кардиологии. Основные правила проведения и реальные возможности. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2013;12(1):4–9. doi: 10.15829/1728–8800–2013–1–4–9.
- Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Суворов А.Ю. и соавт. от имени рабочей группы исследования «ЛИС-2». Характеристика пациентов с мозговым инсультом или транзиторной ишемической атакой, включенных в регистр ЛИС-2 (Люберецкое исследование смертности больных, перенесших мозговую инсульт). *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2015;11(1):18–24. doi: 10.20996/1819–6446–2015–11-1-18–24.
- Котова Е.Ю., Машин В.В. Эпидемиология и основные факторы риска развития инсульта в г. Ульяновске (по данным регистра инсульта). *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2011;(2):100–107. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17346175>.
- Лукиянов М.М., Якушин С.С., Марцевич С.Ю. и соавт. Сердечно-сосудистые заболевания и их медикаментозное лечение у больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения: данные амбулаторного регистра РЕГИОН. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2018;14(6):879–886. doi: 10.20996/1819–6446–2018–14-6-870–878.
- Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Лукьянов М.М. и соавт. Госпитальный регистр больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения (РЕГИОН): портрет заболевшего и исходы стационарного этапа лечения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2018;17(6):32–38. doi: 10.15829/1728–8800–2018–6–32–38.
- Магомаев М.Ф. Прогноз заболеваемости церебральным инсультом в Республике Дагестан. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2015;115(3):59–63. doi: 10.17116/jnevro20151153259–63.
- Echouffo-Tcheugui J.B., Xu H., Matsouaka R.A. et al. Diabetes and long-term outcomes of ischaemic stroke: findings from Get With The Guidelines-Stroke. *European Heart Journal*. 2018;(0):1–11. doi: 10.1093/eurheartj/ehy036.
- Lamassa M., Di Carlo A., Pracucci G., et al. Characteristics, Outcome, and Care of Stroke Associated With Atrial Fibrillation in Europe Data From a Multicenter Multinational Hospital-Based Registry (The European Community Stroke Project). *Stroke*. 2001;(32):392–398. doi: 10.1161/01.str.32.2.392.
- McGrath E.R., Kapral M.K., Fa J. et al. Antithrombotic Therapy After Acute Ischemic Stroke in Patients With

- Atrial Fibrillation. *Stroke*. 2014;(45):3637–3642. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.006929.
15. Haeusler K.G., Gerth A., Limbourg T. et al. Use of vitamin K antagonists for secondary stroke prevention depends on the treating healthcare provider in Germany – results from the German AFNET registry. *BMC Neurology*. 2015;(15):129. doi: 10.1186/s12883-015-0371–8.
 16. Palm F., Kleemann T., Dos Santos M. et al. Stroke due to atrial fibrillation in a population-based stroke registry (Ludwigshafen Stroke Study) CHADS₂, CHA₂DS₂-VASc score, underuse of oral anticoagulation, and implications for preventive measures. *European Journal of Neurology*. 2012;20(1):117–23. doi: 10.1111/j.1468–1331.2012.03804.x.
 17. Xian Y., Wu J., O'Brien E.C. et al. Real world effectiveness of warfarin among ischemic stroke patients with atrial fibrillation: observational analysis from Patient-Centered Research into Outcomes Stroke Patients Prefer and Effectiveness Research (PROSPER) study. *BMJ*. 2015;(351):3786. doi: 10.1136/bmj.h3786.indd.
 18. Cowan J.C., Wu J., Hall M. et al. 10 year study of hospitalized atrial fibrillation related stroke in England and its association with uptake of oral anticoagulation. *European Heart Journal*. 2018;(39):2975–2983. doi: 10.1093/eurheartj/ehy411.
 19. Gundlund A., Xian Y., Peterson E.D. et al. Prestroke and Poststroke Antithrombotic Therapy in Patients With Atrial Fibrillation Results From a Nationwide Cohort. *JAMA Network Open*. 2018;1(1):e180171. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2018.0171.
 20. Jang M.U., Kang J., Kim B.J., et al. In-Hospital and Post-Discharge Recovery after Acute Ischemic Stroke: a Nationwide Multicenter Stroke Registry-base Study. *J Korean Med Sci*. 2019;34(36):e240. doi: 10.3346/jkms.2019.34.e240.
 21. Venketasubramanian N., Yoon B.W., Pandianet J., et al. Stroke in South, East, and South-East Asia: Review. *Journal of Stroke*. 2017;19(3):286–294. doi: 10.5853/jos.2017.00234.
 22. Ogawa H., Senoo K., An Y. et al. Clinical Features and Prognosis in Patients with Atrial Fibrillation and Prior Stroke: Comparing the Fushimi and Darlington AF Registries. *EBioMedicine*. 2017;(18):199–203. doi: 10.1016/j.ebiom.2017.03.022.
 23. Ntaios G., Papavasileiou V., Makaritsis K., et al. Statin treatment is associated with improved prognosis in patients with AF-related stroke. *International Journal of Cardiology*. 2014;177(1):129–133. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.09.031.
 24. Choi J.Y., Seo W.K., Kang S.H., et al. Statins improve survival in patients with cardioembolic stroke. *Stroke*. 2014;45(6):1849–52. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.0055.

REFERENCES

1. Benjamin E.J., Muntner P., Alonso A. et al. Heart Disease and Stroke Statistics–2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139(10):e56–e528. doi: 10.1161/CIR.0000000000000659.
2. Skvortsova V.I., Shetova I.M., Kakorina E.P., et al. Reduction in stroke death rates through a package of measures to improve medical care for patients with vascular diseases in the Russian Federation. *Profilakticheskaya meditsina = The Russian Journal of Preventive Medicine*. 2018;21(1):4–10. (In Russ.) doi: 10.17116/profmed20182114–10.
3. Alkhouli M., Alqahtani F., Aljohani S. et al. Burden of Atrial Fibrillation-Associated Ischemic Stroke in the United States. *J A C C: Clinical Electrophysiology*. 2018;4(5):618. doi: 10.1016/j.jacep.2018.02.021.
4. January C.T., Wann L.S., Calkins H., et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;74(1):104–132. doi: 10.1016/j.jacc.2019.01.011.
5. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D. et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal*. 2016;37(38):2893–2962. doi: 10.1093/eurheartj/ehw210.
6. Boytsov S.A., Martsevich S.Y., Kutishenko N.P., et al. Registers in cardiology: their principles, rules, and real-word potential. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2013;12(1):4–9. (In Russ.) doi: 10.15829/1728–8800–2013–1–4–9.
7. Martsevich S.Y., Kutishenko N.P., Suvorov A.Y., et al. Characteristics of patients with cerebral stroke or transient ischemic attack, included in the register of LIS-2 (Lyubertsy study mortality in patients after stroke). *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2015;11(1):18–24. (In Russ.) doi: 10.20996/1819–6446–2015–11-1-18–24.
8. Kotova E.Y., Mashin V.V. Epidemiology and major risk factors for the development of stroke in Ulyanovsk (according to the register of stroke). *Ul'yanovskiy*

- mediko-biologicheskij zhurnal = Ulyanovsk medico-biological journal*. 2011;(2):100–107. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17346175>.
9. Loukianov M.M., Yakushin S.S., Martsevich S.Y. et al. Cardiovascular Diseases and Drug Treatment in Patients with the History of Cerebral Stroke: Data of the Outpatient Registry REGION. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2018;14(6):879–886. (In Russ.) doi: 10.20996/1819–6446–2018–14-6-870–878.
 10. Martsevich S.Y., Kutishenko N.P., Lukyanov M.M., et al. The study Hospital register of patients with acute cerebrovascular accident (REGION): characteristics of patient and outcomes of hospital treatment. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2018;17(6):32–38. (In Russ.) doi: 10.15829/1728–8800–2018–6–32–38.
 11. Magomaev M.F. Prognosis of morbidity of stroke in the Dagestan Republic. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal neurologii i psikhatrii imeni S.S. Korsakova*. 2015;115(3):59–63 (In Russ.) doi: 10.17116/jnevro20151153259–63.
 12. Echouffo-Tcheugui J.B., Xu H., Matsouaka R.A. et al. Diabetes and long-term outcomes of ischaemic stroke: findings from Get With The Guidelines-Stroke. *European Heart Journal*. 2018;(0):1–11. doi: 10.1093/eurheartj/ehy036.
 13. Lamassa M., Di Carlo A., Pracucci G., et al. Characteristics, Outcome, and Care of Stroke Associated With Atrial Fibrillation in Europe Data From a Multicenter Multinational Hospital-Based Registry (The European Community Stroke Project). *Stroke*. 2001;(32):392–398. doi: 10.1161/01.str.32.2.392.
 14. McGrath E.R., Kapral M.K., Fa J. et al. Antithrombotic Therapy After Acute Ischemic Stroke in Patients With Atrial Fibrillation. *Stroke*. 2014;(45):3637–3642. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.006929.
 15. Haeusler K.G., Gerth A., Limbourg T. et al. Use of vitamin K antagonists for secondary stroke prevention depends on the treating healthcare provider in Germany – results from the German AFNET registry. *BMC Neurology*. 2015;(15):129. doi: 10.1186/s12883-015-0371–8.
 16. Palm F., Kleemann T., Dos Santos M. et al. Stroke due to atrial fibrillation in a population-based stroke registry (Ludwigshafen Stroke Study) CHADS2, CHA2DS2–VASc score, underuse of oral anticoagulation, and implications for preventive measures. *European Journal of Neurology*. 2012;20(1):117–23. doi: 10.1111/j.1468–1331.2012.03804.x.
 17. Xian Y., Wu J., O'Brien E.C. et al. Real world effectiveness of warfarin among ischemic stroke patients with atrial fibrillation: observational analysis from Patient-Centered Research into Outcomes Stroke Patients Prefer and Effectiveness Research (PROSPER) study. *BMJ*. 2015;(351):3786. doi: 10.1136/bmj.h3786.indd.
 18. Cowan J.C., Wu J., Hall M. et al. 10 year study of hospitalized atrial fibrillation related stroke in England and its association with uptake of oral anticoagulation. *European Heart Journal*. 2018;(39):2975–2983. doi: 10.1093/eurheartj/ehy411.
 19. Gundlund A., Xian Y., Peterson E.D. et al. Prestroke and Poststroke Antithrombotic Therapy in Patients With Atrial Fibrillation Results From a Nationwide Cohort. *JAMA Network Open*. 2018;1(1):e180171. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2018.0171.
 20. Jang M.U., Kang J., Kim B.J., et al. In-Hospital and Post-Discharge Recovery after Acute Ischemic Stroke: a Nationwide Multicenter Stroke Registry-base Study. *J Korean Med Sci*. 2019;34(36):e240. doi: 10.3346/jkms.2019.34.e240.
 21. Venketasubramanian N., Yoon B.W., Pandianet J., et al. Stroke in South, East, and South-East Asia: Review. *Journal of Stroke*. 2017;19(3):286–294. doi: 10.5853/jos.2017.00234.
 22. Ogawa H., Senoo K., An Y. et al. Clinical Features and Prognosis in Patients with Atrial Fibrillation and Prior Stroke: Comparing the Fushimi and Darlington AF Registries. *EBioMedicine*. 2017;(18):199–203. doi: 10.1016/j.ebiom.2017.03.022.
 23. Ntaios G., Papavasileiou V., Makaritsis K., et al. Statin treatment is associated with improved prognosis in patients with AF-related stroke. *International Journal of Cardiology*. 2014;177(1):129–133. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.09.031.
 24. Choi J.Y., Seo W.K., Kang S.H., et al. Statins improve survival in patients with cardioembolic stroke. *Stroke*. 2014;45(6):1849–52. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.0055.

Информация об авторах:

Окшина Елена Юрьевна, к.м.н., старший научный сотрудник отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 101000, Россия, Москва, Петровверигский пер., д. 10; e-mail: eokshina1977@mail.ru
Лукьянов Михаил Михайлович, к.м.н., руководитель отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 101000, Россия, Москва, Петровверигский пер., д. 10

Марцевич Сергей Юрьевич, д.м.н., профессор, руководитель отдела профилактической фармакотерапии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 101000, Россия, Москва, Петроверигский пер., д. 10

Якушин Сергей Степанович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 390026, Россия, Рязань, ул. Высоковольная, д. 9

Кутишенко Наталья Петровна, д.м.н., руководитель лаборатории фармакоэпидемиологии отдела профилактической фармакотерапии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 101000, Россия, Москва, Петроверигский пер., д. 10

Явелов Игорь Семенович, д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 101000, Россия, Москва, Петроверигский пер., д. 10; ORCID: 0000-0003-2816-1183; e-mail: yavelov@yahoo.com

Воробьев Александр Николаевич, к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии и профилактической медицины, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 390026, Россия, Рязань, ул. Высоковольная, д. 9

Перверзева Кристина Геннадьевна, к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 390026, Россия, Рязань, ул. Высоковольная, д. 9

Загребельный Александр Васильевич, к.м.н., старший научный сотрудник отдела профилактической фармакотерапии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 101000, Россия, Москва, Петроверигский пер., д. 10

Дмитриева Надежда Анатольевна, к.м.н., старший научный сотрудник отдела профилактической фармакотерапии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 101000, Россия, Москва, Петроверигский пер., д. 10

Мосейчук Ксения Анатольевна, к.м.н., ассистент, кафедра поликлинической терапии и профилактической медицины, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 390026, Россия, Рязань, ул. Высоковольная, д. 9

Кудряшов Егор Викторович, программист лаборатории биostatистики отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 101000, Россия, Москва, Петроверигский пер., д. 10

Бойцов Сергей Анатольевич, д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН, директор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 121552, Россия, Москва, 3-я Черепковская, д. 15А

Драпкина Оксана Михайловна, д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН, директор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 101000, Россия, Москва, Петроверигский пер., д. 10

Information about the authors:

Elena Yu. Okshina, Cand. of Sci. (Med), Senior Researcher, Department of Clinical Cardiology and Molecular Genetics, Federal State Institution «National Medical Research Center for Preventive Medicine» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 10, Petroverigskiy lane, Moscow, 101990, Russia

Mikhail M. Loukianov, Cand. of Sci. (Med), Head of Department of Clinical Cardiology and Molecular Genetics, Federal State Institution «National Medical Research Center for Preventive Medicine» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 10, Petroverigskiy lane, Moscow, 101990, Russia

Sergey Yu. Martsevich, Dr. of Sci. (Med), Professor, Head of Department of Preventive Pharmacotherapy, Federal State Institution «National Medical Research Center for Preventive Medicine» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 10, Petroverigskiy lane, Moscow, 101990, Russia

Sergey S. Yakushin, Dr. of Sci. (Med), Professor, Head of Chair of Hospital Therapy, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 9, Vysokovoltynaya St., Ryazan, 390013, Russia

Natalia P. Kutishenko, Dr. of Sci. (Med), Head of Laboratory of Pharmacoeconomic Studies, Department of Preventive Pharmacotherapy, Federal State Institution «National Medical Research Center for Preventive Medicine» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 10, Petroverigskiy lane, Moscow, 101990, Russia

Igor S. Yavelov, Dr. of Sci. (Med), Leading Researcher, Department of Clinical Cardiology and Molecular Genetics, Federal State Institution «National Medical Research Center for Preventive Medicine» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 10, Petroverigskiy lane, Moscow, 101990, Russia

Alexander N. Vorobyev, Cand. of Sci. (Med), Assistant, Chair of Hospital Therapy, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 9, Vysokovoltная St., Ryazan, 390013, Russia

Kristina G. Pereverzeva, Cand. of Sci. (Med), Assistant, Chair of Hospital Therapy, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 9, Vysokovoltная St., Ryazan, 390013, Russia

Alexander V. Zagrebelnyy, Cand. of Sci. (Med), Senior Researcher, Department of Preventive Pharmacotherapy, Federal State Institution «National Medical Research Center for Preventive Medicine» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 10, Petroverigskiy lane, Moscow, 101990, Russia

Nadezhda A. Dmitrieva, Cand. of Sci. (Med), Senior Researcher, Department of Preventive Pharmacotherapy, Federal State Institution «National Medical Research Center for Preventive Medicine» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 10, Petroverigskiy lane, Moscow, 101990, Russia

Ksenia A. Moseichuk, MD, PhD, Assistant, Chair of Polyclinic Therapy and Preventive Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 9, Vysokovoltная St., Ryazan, 390013, Russia

Egor V. Kudryashov, Programmer, Laboratory of Biostatistics, Federal State Institution «National Medical Research Center for Preventive Medicine» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 10, Petroverigskiy lane, Moscow, 101990, Russia

Sergey A. Boytsov, Dr. of Sci. (Med), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, General Director, Federal state budget organization «National medical research center of cardiology» of the Ministry of healthcare of the Russian Federation; 15A, 3rd Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia

Oksana M. Drapkina, Dr. of Sci. (Med), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director, Federal State Institution «National Medical Research Center for Preventive Medicine» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 10, Petroverigskiy lane, Moscow, 101990, Russia

www.remedium-journal.ru

ОФИЦИАЛЬНЫЙ САЙТ ЖУРНАЛА



- УДОБНЫЙ АРХИВ НОМЕРОВ ЗА ВСЕ ГОДЫ ВЫПУСКА ЖУРНАЛА (с 2002 ГОДА)
- АКТУАЛЬНЫЕ НОВОСТИ ФАРМРЫНКА
- ВОЗМОЖНОСТЬ ПОДПИСАТЬСЯ НА ЭЛЕКТРОННУЮ ВЕРСИЮ СВЕЖЕГО НОМЕРА (ДОСТУП ИЗ ЛИЧНОГО КАБИНЕТА)

Заполнив форму заказа на подписку на сайте, вы получите скидку **10%** на любой подписной комплект

Тел.: 8 495 780 3425
remedium@remedium.ru
www.remedium.ru



Тромбоз левого предсердия и/или его ушка при неклапанной фибрилляции предсердий: частота выявления и клинические факторы риска

И.А. Заиграев, ORCID: 0000-0003-2581-3051, e-mail: Zaigraevivan2002@yandex.ru

И.С. Явельов, ORCID: 0000-0003-2816-1183, e-mail: Iyavelov@gnicpm.ru

Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России; 101000, Россия, Москва, Петроверигский пер., д. 10

Резюме

В обзоре представлены данные о частоте выявления тромбоза в левом предсердии (ЛП и/или его ушке (уЛП)) у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий (НФП), охарактеризована их связь с проводимой анти тромботической терапией и наличием сердечно-сосудистых факторов риска. Продемонстрировано, что тромбоз в ЛП/уЛП выявляется в 4–19% случаев. При этом данные о частоте тромба в ЛП/уЛП получены при обследовании небольших когорт пациентов с ФП, подвергнутых чреспищеводной эхокардиографии перед катетерной изоляцией устьев легочных вен, кардиоверсией, установкой окклюдеров в уЛП. Информация о частоте тромбоза в ЛП/уЛП вне проведения указанных процедур крайне ограничена. Частота выявления тромба в ЛП/уЛП варьируется в зависимости контингента изученных, наличия сердечно-сосудистых факторов риска (сахарный диабет, метаболический синдром, артериальная гипертензия, хроническая болезнь почек, хроническая сердечная недостаточность) и особенностей антикоагулянтной терапии. Шкалы CHADS₂ и CHA₂DS₂-VASc недостаточно хорошо предсказывают наличие тромба в ЛП/уЛП. Так, по меньшей мере 50% больных с тромбом ЛП/уЛП могут иметь низкий балл согласно этим шкалам и, соответственно, риск сердечных тромбозмболий у них будет недооценен. Согласно накопленным фактам адекватная антикоагулянтная терапия не гарантирует отсутствия тромба в ЛП/уЛП. Причем примерно в 40% случаев тромботические образования в ЛП/уЛП не исчезают через 1 год анти тромботического лечения.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, неклапанная фибрилляция предсердий, левое предсердие, ушко левого предсердия, тромбоз, факторы риска, предикторы

Для цитирования: Заиграев И.А., Явельов И.С. Тромбоз левого предсердия и/или его ушка при неклапанной фибрилляции предсердий: частота выявления и клинические факторы риска. *Атеротромбоз*. 2019;(2):68-79. doi: doi: 10.21518/2307-1109-2019-2-68-79

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Thrombus of left atrium and/or its appendage in case of non-valvular atrial fibrillation: frequency of detection and clinical risk factors

Ivan A. Zaigraev, ORCID: 0000-0003-2581-3051, e-mail: Zaigraevivan2002@yandex.ru

Igor S. Yavelov, ORCID: 0000-0003-2816-1183, e-mail: Iyavelov@gnicpm.ru

National Medical Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health of the Russian Federation; 10, Petroverigskiy lane, Moscow, 101000, Russia

Abstract

The review presents data on the frequency of thrombosis detection in the left atrium (LA and/or its appendage (LAA)) in patients with non-valvular atrial fibrillation (NVAF), characterizes their connection with antithrombotic therapy and the presence of cardiovascular risk factors. It was demonstrated that thrombosis in LA/LAA is detected in 4-19% of cases. At the same time, data on thrombus frequency in LA/LAA were obtained by examination of small cohorts of patients with AF, who were subjected to transesophageal echocardiography before catheter isolation of pulmonary vein ostia, cardioversion, installation of occluders in

LAA. Information about thrombosis frequency in the LA/LAA without these procedures is extremely limited.

The frequency of thrombus detection in LA/LAA varies depending on the population studied, the presence of cardiovascular risk factors (diabetes mellitus, metabolic syndrome, arterial hypertension, chronic kidney disease, chronic heart failure) and peculiarities of anticoagulant therapy. CHADS2 and CHA2DS2-VASc scales do not sufficiently predict the presence of thrombus in LA/LAA. For example, at least 50% of patients with LA/LAA thrombus may have a low score on these scales and therefore the risk of heart thromboembolism will be underestimated. According to the facts, adequate anticoagulant therapy does not guarantee the absence of a thrombus in the LA/LAA. Approximately 40% of thrombotic formation cases in LA/LAA do not disappear after 1 year of antithrombotic treatment.

Keywords: atrial fibrillation, non-valvular atrial fibrillation, left atrium, left atrial appendage, thrombosis, risk factors, predictors

For citation: Zaigraev I.A., Yavelov I.S. Thrombus of left atrium and/or its appendage in case of non-valvular atrial fibrillation: frequency of detection and clinical risk factors. *Aterotromboz = Atherothrombosis*. 2019;(2):68-79. (In Russ.) doi: 10.21518/2307-1109-2019-2-68-79

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

ВВЕДЕНИЕ

Фибрилляция предсердий (ФП) – наиболее распространенное устойчивое нарушение ритма сердца. В настоящий момент ее доля составляет 1–2% от общего населения планеты [1]. Ее распространенность увеличивается с возрастом; среди лиц старше 80 лет доля больных с ФП увеличивается в 4 раза и превышает 8%. К 2035 г. ожидается прирост этого показателя более чем вдвое. Под «неклапанной» ФП (нФП) подразумевают ФП у больных, не имеющих механических протезов клапанов сердца и гемодинамически значимого (умеренного или тяжелого) митрального стеноза [2, 3].

Одно из наиболее серьезных осложнений ФП – кардиоэмболический инсульт (КЭИ). При ФП риск инсульта увеличивается в 5 раз, и, ФП обуславливает возникновение каждого пятого инсульта [2, 4]. Основным источником эмбологенных тромбов при нФП – более 90% случаев – является левое предсердие (ЛП) и/или его ушко (уЛП) [2]. В настоящее время для широкого применения при прогнозировании вероятности инсульта у больных с нФП рекомендована шкала CHA₂DS₂-VASc, в состав которой входят известные сердечно-сосудистые факторы риска [1, 2, 5]. Вместе с тем, наряду с кардиоэмболическими (КЭ) осложнениями, часть инсультов у больных с ФП имеет другую этиологию (в частности, атеротромботическую,

особенно в пожилом и старческом возрасте) [6]. Очевидно, что это ограничивает способность шкалы CHA₂DS₂-VASc прогнозировать механизм возникновения инсульта [7].

Пероральные антикоагулянты позволяют уменьшить риск инсульта при нФП на 65–80% (очевидно, в основном за счет предотвращения тромбоэмболии в сосуды центральной нервной системы) [5, 8]. Однако частота инсультов и периферических тромбоэмболий на фоне использования антикоагулянтов остается достаточно высокой и по данным рандомизированных клинических исследований составляет 1,11–2,4% в год [9]. Это может указывать на роль сохраняющегося тромбообразования в левых отделах сердца на фоне приема антикоагулянтов у части больных [9, 10].

МЕТОДЫ ВЫЯВЛЕНИЯ ТРОМБА ЛП/УЛП У ПАЦИЕНТОВ С ФП

Чреспищеводная эхокардиография (ЧПЭХО) является наиболее доступным методом выявления тромбоза ЛП/уЛП у пациентов с ФП, чувствительность и специфичность которого составляет 93,3 и 100% соответственно [11]. Наиболее ярко это было продемонстрировано в проспективном исследовании на 213 больных перед открытой операцией по протезированию/пластике митрального клапана. Значимая часть из них (n = 63 или 77%) имела

ФП. Предварительный ультразвуковой скрининг выявил 28 тромбов ЛП/уЛП. В ходе хирургического вмешательства идентифицировано 30 тромбов. Диагностическая точность ЧПЭХО достигала 99,1% [11, 12]. Вместе с тем у метода имеются недостатки, среди которых оператор-зависимость, полуинвазивность, малая доступность в ночное время и выходные дни, жизнеугрожающие осложнения (пищеводное кровотечение и перфорация), необходимость в седации, частое принятие трабекул уЛП за тромб. Абсолютное противопоказание – стриктуры пищевода различного характера [11–13].

При наличии противопоказаний и сложностей в выполнении ЧПЭХО в качестве альтернативного метода обнаружения тромба уЛП применяется магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца [11, 14]. В клиническом исследовании 261 пациенту с нФП перед изоляцией устьев легочных вен были выполнены последовательно процедуры ЧПЭХО и МРТ сердца [15]. Все больные с тромбом – 9 человек (3,5%) – были одинаково идентифицированы обоими методами, причем наиболее точным и сопоставимым по чувствительности и специфичности с ультразвуковой диагностикой оказался режим отсроченного контрастирования (DE-CMR) с использованием длительного времени инверсии. Его чувствительность и специфичность составила 100 и 99,2% соответственно. Аналогичные данные получены в метаанализе, проведенном на 7 крупных исследованиях, выполненном J. Chen и соавт. [14]. Всем больным с нФП (n = 582), поступавшим для ЭИТ или катетерной абляции, проводились последовательно ЧПЭХО и МРТ с целью скрининга тромба ЛП/уЛП. Суммарно тромбоз уЛП составил 8,76 (n = 51). Как показал метаанализ, диагностическая точность DE-CMR составила 99,38% при чувствительности и специфичности 100 и 99% соответственно. Ограничения МРТ – дороговизна; исследование противопоказано при клаустрофобии,

пациентам, имеющим металлические имплантированные девайсы (кардиостимуляторы, кардиовертер-дефибрилляторы, протезы клапанов сердца и т.д.); качество исследования зависит от частоты дыхания [14–16].

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ТРОМБОЗА ЛП/УЛП У ПАЦИЕНТОВ С НФП

В целом распространенность тромбоза ЛП/уЛП у пациентов с нФП мало изучена. Основными источниками информации о тромбозе ЛП/уЛП служат небольшие ретроспективные или проспективные исследования, в которых ЧПЭХО выполнялась перед катетерной абляцией устьев легочных вен (КА), медикаментозной или электрической кардиоверсией либо при сравнении эффективности различных групп антикоагулянтов. Ниже представлена таблица с данными основных клинических исследований в этой области.

Больные с тромбом в ЛП и/или уЛП имеют высокий риск кардиоэмболических осложнений (до 16% церебральных тромбозов по данным МРТ через 1 год). Этот риск может сохраняться длительное время, поскольку примерно в 44% случаев тромботические образования в левом предсердии не исчезают через 1 год анти тромботического лечения [23, 24]. Эти данные получены в работе P. Bernhardt и соавт., выполненной на 43 больных с нФП (персистирующая и постоянная формы) и верифицированными тромбами уЛП, принимавших антагонисты витамина К с целевым значением МНО на протяжении 36 месяцев. После 3 лет наблюдения в этом исследовании риск кардиоэмболических осложнений возрос до 40% (по данным МРТ) и в 28% случаев сохранялся тромбоз ЛП/уЛП, несмотря на адекватную длительную антикоагулянтную терапию (36 месяцев и более). Разрешение тромбов уЛП за 3 года отмечено в 72% случаев, однако каким именно путем это произошло (растворение при продолжительной антикоагулянтной терапии

ТАБЛИЦА. Исследования, позволяющие оценить частоту тромбов в ЛП/уЛП при нФП
TABLE. Studies that allow to estimate the frequency of thrombus in LA/LAA in NVAf

Исследование	Число больных	Метод восстановления синусового ритма	Тромб ЛП/уЛП	Антикоагулянтная терапия
D. Scheer и соавт. [4]	732	КА	12 (2%)	Варфарин (n = 732)
R. Doukky и соавт. [13]	215	КА, ЭИТ	19 (9%)	Варфарин n = 124 (трЛП/уЛП n = 15)
Daniel Frenkel и соавт. [17]	388	КА	14 (4%)	Варфарин n = 205 (трЛП/уЛП n = 6), ПОАК n = 183; дабигатран n = 93; ривароксабан n = 62; аликсабан n = 28 (трЛП/уЛП 8/5/0 соответ.)
Rahul Malik и соавт. [18]	600	ЭИТ	70 (12%)	Варфарин n = 364
Yu Yang Chen и соавт. [19]	294	Не проводилось	56 (19%)	Не проводилась
Matteo Anselmino и соавт. [20]	1539	КА	12 (1%)	ОАК n = 589
Stefan Reers и соавт. [21]	306	КА, ЭИТ	7 (2%)	Варфарин n = 138 (трЛП/уЛП n = 5); ПОАК: ривароксабан n = 100; дабигатран n = 68 (трЛП/уЛП n = 2/0 соответ.)
Emiyo Sugiura и соавт. [22]	225	КА	23 (10%)	Варфарин n = 225
Rami Doukky и соавт. [25]	266	КА, ЭИТ	17 (6%)	Варфарин n = 128 (трЛП у 11); ПОАК n = 50 (труЛП у 3)
Anita C. Boyd и соавт. [26]	165	ЭИТ	36 (22%)	Варфарин n = 91
Waldemar E и соавт. [27]	497	КА, ЭИТ	110(22%)	Не проводилась
Antoine Milhem и соавт. [28]	2494	КА	48(2%)	ОАК терапия n = 2259 (трЛП/уЛП n = 47). ПОАК: дабигатран n = 269, ривароксабан n = 596, аликсабан n = 321, АВК n = 814.).
Ya Suo и соавт. [29]	199	Нет данных	55(28%)	Нет данных
Rui Providencia и соавт. [30]	372	КА, ЭИТ	43(12%)	Варфарин n = 129, НМГ n = 109
Sikorska A. и соавт. [31]	151	КА	15 (10%)	Варфарин n = 116 (тр уЛП n = 12); ПОАК n = 21 (тр уЛП n = 3)
Agnieszka Karłon-Cieślicka и соавт. [32]	1033	КА, ЭИТ	59(6%)	89% больных принимали ОАК (АВК – 45%, ПОАК – 44%)
Melanie A Gunawardene и соавт. [33]	1658	КА	13(1%)	Варфарин n = 380 (трЛП/уЛП n = 4); ПОАК n = 1035 (трЛП/уЛП n = 9); ривароксабан n = 554, аликсабан n = 343; дабигатран n = 113; эдоксабан n = 25;
Yusuke Ochiumi и соавт. [34]	204	КА	30 (15%)	МНО более 2 – критерий исключения
J. Huang,Wu и соавт. [35]	2695	КА, ЭИТ	81(3%)	Нет данных
X. Yumei и соавт. [36]	2112	КА, ЭИТ	69(3%)	Нет данных

ТАБЛИЦА (ПРОДОЛЖЕНИЕ). Исследования, позволяющие оценить частоту тромбов в ЛП/уЛП при нФП
TABLE (CONTINUATION). Studies that allow to estimate the frequency of thrombus in LA/LAA in NVAF

Исследование	Число больных	Метод восстановления синусового ритма	Тромб ЛП/уЛП	Антикоагулянтная терапия
F. Zorpo и соавт. [37]	430	КА	10 (2%)	Все пациенты получали Варфарин, либо НМГ
Koichi Inoue и соавт. [38]	3139	КА	83 (3%)	Варфарин трЛП/уЛП n = 67, ПОАК (дабигатрн) трЛП/уЛП n = 4
Marcus F. Stoddard и соавт. [39]	261	Не проводилось	46(18%)	Нет данных
Mihoko Kawabata и соавт. [40]	559	КА, ЭИТ	15 (3%)	Варфарин n = 248 (трЛП/уЛП n = 8), ПОАК n = 311: дабигатрн n = 145; ривароксабан n = 121; апиксабан n = 40; эдоксабан n = 5 (трЛП/уЛП n = 3/4/1/0 соответ.)
Yuan Fu, Kuibao Li и соавт. [41]	368	КА, ЭИТ	43(12%)	Варфарин n = 15 (трЛП/уЛП n = 5), ПОАК n = 5 (трЛП/уЛП n = 2)
Murat Yalcin и соавт. [42]	309	ЭИТ	32(10%)	Варфарин n = 90 (тр уЛП n = 12)
Adnan Kaya и соавт. [43]	619	КА, ЭИТ	274(44%)	Варфарин n = 370
Sena Memnune Ulua и соавт. [44]	103	Нет данных	23(22%)	Нет данных
Rui Providência и соавт. [45]	247	ЭИТ	21(9%)	Варфарин n = 57; НМГ n = 109
Rojina Pant и соавт. [46]	261	КА, ЭИТ	17 (7%)	Варфарин n = 124 (трЛП/уЛП n = 10); ПОАК n = 48 (трЛП/уЛП n = 3)
Rami Doukky и соавт. [47]	297	КА, ЭИТ	19(6%)	Варфарин n = 163 (трЛП/уЛП – 15)
Yusuke Ochiumi и соавт. [48]	204	ЭИТ	30(15%)	Не проводилось
Ayirala S и соавт. [49]	334	ЭИТ	52(16%)	Варфарин n = 83 (трЛП/уЛП – 23); варфарин + гепарин n = 219 (трЛП/уЛП n = 25); гепарин n = 37 (трЛП/уЛП n = 2)
Ana Faustino и соавт. [50]	500	КА, ЭИТ	55(11%)	Варфарин n = 203; НМГ n = 169
Yan Yao и соавт. [51]	888	ЭИТ	32(4%)	Не проводилась
Wei Xia и соавт. [52]	223	КА, ЭИТ	37(17)	Варфарин n = 122 (трЛП/уЛП n = 18)
Ri-Bo Tang и соавт. [53]	1359	КА	61(4%)	Варфарин n = 171 (трЛП/уЛП n = 11)
Somló M и соавт. [54]	73	ЭИТ	9(12%)	Нет данных
Shinya Sugiura и соавт. [55]	225	КА	23(10%)	Варфарин n = 225
Christian Pfluecke и соавт. [56]	107	КА, ЭИТ	27(25%)	ОАК терапия n = 79 (трЛП/уЛП n = 19)
Makiko Nishikii-Tachibana и соавт. [57]	543	КА	35(6%)	Варфарин n = 543
Thomas W. Wallace и соавт. [58]	192	КА	7 (4%)	Варфарин n = 192

ТАБЛИЦА (ОКОНЧАНИЕ). Исследования, позволяющие оценить частоту тромбов в ЛП/уЛП при нФП
TABLE (END). Studies that allow to estimate the frequency of thrombus in LA/LAA in NVAF

Исследование	Число больных	Метод восстановления синусового ритма	Тромб ЛП/уЛП	Антикоагулянтная терапия
Kevin P. Cohoon и соавт. [59]	400	ЭИТ	66 (17%)	Не проводилась
Karolina Kurczynska и соавт. [60]	87	КА, ЭИТ	36(41%)	Аценокумарол n = 38 (трЛП/уЛП n = 23); Варфарин n = 2 (трЛП/уЛП n = 0); ПОАК: дабигатран n = 7; ривароксабан n = 7 (трЛП/уЛП n = 0/1 соответ.)
Adam D Niku и соавт. [61]	1485	ЭИТ	117(8%)	Данные группы пациентов с трЛП/уЛП: АВК n = 31, из них 17; ПОАК n = 39
Wei-ChiehLee и соавт. [62]	864	ЭИТ	41(5%)	Данные группы пациентов с трЛП/уЛП: без ОАК n = 9, аспирин (n = 10), НОАК n = 13, Варфарин n = 9
Masahide Harada и соавт. [63]	407	КА	18(4%)	Все пациенты получали ПОАК: апиксабан n = 92; дабигатран n = n = 59; ривароксабан n = 128; эдоксабан n = 128 (трЛП/уЛП 9/2/5/2 соответ.)
Adam D Niku и соавт. [64]	1485	КА, ЭИТ	117(8%)	Данные группы с трЛП/уЛП: Антиагрегантная терапия (n = 61); Варфарин n = 31; ПОАК n = 39.
Fang-Zhou Liu и соавт. [65]	1198	КА, ЭИТ, окклюзия уЛП	49(4%)	Нет данных об антикоагулянтной терапии

Примечания: ЛП/уЛП – левое предсердие/ушко левого предсердия; КА – катетерная абляция (изоляция) устьев легочных вен; ЭИТ – элеткроимпульсная терапия; тр – тромбоз; АВК – антагонисты витамина К; ПОАК – прямые пероральные антикоагулянты; НМГ – низкомолекулярный гепарин; нФП – нефракционированный гепарин; ОАК – оральные антикоагулянты.

или в результате центральной/периферической эмболии), неизвестно.

КЛИНИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА ТРОМБОЗА уЛП/ЛП ПРИ НЕКЛАПАННОЙ ФП

Связь сердечно-сосудистых факторов риска – сахарный диабет (СД), хроническая болезнь почек (ХБП), артериальная гипертензия (АГ), ожирение и метаболический синдром, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) с возникновением нФП достаточно хорошо установлена. При этом по данным многих исследований факторы, предрасполагающие к возникновению

нФП, являются также независимыми предикторами формирования тромба в ЛП/уЛП [1, 2, 26].

Отмечено, что длительное течение СД у пациентов с нФП сопровождается гиперкоагуляцией и увеличивает риск тромбоземболических осложнений [1, 19]. E. Waldemar и соавт. в исследовании случай-контроль, выполненном на 497 больных (с тромбом ЛП/уЛП у 110), подвергшихся ЧПЭХО перед кардиоверсией, без антикоагулянтной терапии, обнаружили, что СД чаще встречался в группе с тромбом ЛП/уЛП, чем в группе контроля (31% и 16% соответственно; $p = 0.0177$) [27]. СД был независимым

предиктором наличия тромба ЛП/уЛП. Схожая распространенность СД среди больных с тромбом ЛП/уЛП отмечена в проспективном многоцентровом исследовании, где среди 2494 больных, поступивших для КА, тромб в ЛП/уЛП при ЧПЭХО выявлен у 48 и частота СД была выше в группе больных с тромбом ЛП/уЛП (18% против 8,9% соответственно; $p = 0,036$) [28]. Однако здесь связь СД с тромбом ЛП/уЛП при многофакторном анализе не была продемонстрирована. Стоит отметить, что группа больных с тромбом ЛП/уЛП в данном исследовании была меньше в сравнении с выборкой E. Waldemar и соавт.

В последнее время выявлено, что метаболический синдром (МС) связан с выявлением тромба в ЛП/уЛП, в частности у больных с низким риском развития КЭ инсульта по клиническим данным [19]. Так, в исследовании 294 больных с нФП с низким риском, не получавших антикоагулянтной терапии, при ЧПЭХО тромб ЛП/уЛП обнаружен в 56 случаях. МС чаще встречался в группе с тромбозом ЛП/уЛП (57,1% против 13,4% соответственно; $p < 0,001$). Хотя при многофакторном анализе его связь с тромбозом ЛП/уЛП не подтвердилась, учет МС позволил повысить диагностическую ценность шкалы CHADS₂ (С-статистика 0,807 против 0,726 без учета наличия МС; $p = 0,0019$).

Наличие артериальной гипертензии (АГ), особенно неконтролируемой, у пациентов с нФП может ассоциироваться с наличием тромба в ЛП/уЛП [1, 2, 29]. У 156 больных с нФП, которым перед электроимпульсной терапией (ЭИТ) было выполнено ЧПЭХО (тромб выявлен у 36), более высокий уровень систолического артериального давления (САД) зарегистрирован в группе с тромбозом ЛП/уЛП (132 ± 17 против 124 ± 15 мм.рт.ст.; $p < 0,01$). Однако связь САД с тромбом ЛП/уЛП, подтвержденная при однофакторном регрессионном анализе, отсутствовала при многофакторном [26]. В ретроспективном исследовании у 199 больных с нФП,

поступавших для ЭИТ или КА, тромбы в уЛП при ЧПЭХО выявлены у 55. АГ чаще наблюдалась в группе с тромбозом в уЛП (81,8% против 59,7% соответственно; $p = 0,003$), и эта связь сохранялась при многофакторном регрессионном анализе (ОШ 4,4; $p = 0,004$) [29].

Распространенность хронической болезни почек (ХБП) среди больных с ФП достигает 20%. При ретроспективном анализе [30], в который вошло 372 больных с вновь возникшим эпизодом нФП, в ЧПЭХО перед проведением ЭИТ идентифицировано 43 тромба в ЛП/уЛП и 108 случаев спонтанного эхоконтрастирования (СЭК). При рСКФ < 45 мл/мин/1,73 м² они отмечены у 9 и 31 больного, при рСКФ 45–89,9 мл/мин/1,73 м² – у 27 и 62 больных соответственно. Однако при многофакторном регрессионном анализе диагностическое значение имела только рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м² в отношении СЭК (отношение шансов [ОШ] 2,26; $p = 0,034$). В более позднем исследовании взаимосвязь с СЭК и тромбозом уЛП описывает в исследовании A. Sikorska и соавт. [31], у 151 пациента с нФП перед КА идентифицировано 10 тромбов уЛП и 5 СЭК. В группе тромбоза уЛП/СЭК рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м² встречалась достоверно чаще, чем в контроле, – 9 (60%) против 27 (19,9%) соответственно; $p = 0,0017$). При этом рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м² была независимым предиктором наличия тромба в уЛП/СЭК (ОШ 3,6; $p = 0,0364$). В более крупном клиническом наблюдении у 1033 больных перед КА или ЭИТ тромбы в ЛП/уЛП при ЧПЭХО выявлены у 56 человек, а рСКФ < 56 мл/мин/1,73 м² являлась одним из независимых предикторов тромбоза в уЛП/ЛП (ОШ 2,4195% ДИ 1,33–4,37; $p < 0,004$) [32].

нФП часто сочетается с наличием ХСН. Данные о связи фракции выброса (ФВЛЖ) с наличием тромба в ЛП/уЛП противоречивы. Так, в ретроспективном исследовании M.A Gunawardene и соавт. обследовано 1658 пациентов перед КА [33]. При ЧПЭХО тромбов в уЛП выявлено 13 (1%). У больных с тромбозом

уЛП чаще выявлялась промежуточная и сниженная ФВЛЖ и ФВЛЖ <30% была независимым предиктором этого осложнения (ОШ 8,32; $p = 0,011$). В ретроспективном исследовании, выполненном на 201 пациенте с нФП перед КА, тромб уЛП был выявлен в 30 случаях (14,7%) [34]. Среднее значение ФВЛЖ в группе без тромба было достоверно выше (53,5% против 44,3%; $p = 0,011$). При однофакторном анализе ФВЛЖ <40,2% была независимым предиктором наличия тромба к уЛП ($p = 0,022$), но в многофакторной модели связи продемонстрировано не было (ОШ 1,62, 95% ДИ 0,65–3,99; $p = 0,29$).

Таким образом, наиболее распространенные факторы сердечно-сосудистого риска связаны с наличием тромба в ЛП/уЛП. Каждый из этих факторов входит в валидизированные шкалы по оценке риска инсульта у больных с нФП – CHADS₂ и CHA₂DS₂-VASc [1, 2, 9]. Тем не менее прогностическая способность этих шкал в отношении тромбоза ЛП/уЛП ограничена. Так, по данным ретроспективного исследования у 2695 больных, подвергшихся ЧПЭХО перед КА, тромб в уЛП был выявлен у 81 (3%) [35]. При этом низкий риск инсульта по шкале CHA₂DS₂-VASc (0 и 1 баллы) имели 27,0% и 31,7% соответственно. Число больных с тромбом в уЛП в зависимости от суммы баллов по шкале CHADS₂ составляло: 0 баллов – 27 человек, 1 балл – 35 человек, ≥2 баллов – 19 человек; для шкалы CHA₂DS₂-VASc: 0 баллов – 14 человек, 1 балл – 27 человек, ≥2 балла – 40 человек. С-статистика для шкал CHADS₂ и CHA₂DS₂-VASc в прогнозировании тромба уЛП: 0,574 (95% ДИ 0,514–0,634; $p < 0,001$) и 0,569 (95% ДИ 0,507–0,631; $p = 0,001$) соответственно.

Аналогичный результат получен в наблюдении на 1544 пациентах с нФП, подвергнутых ЧПЭХО перед КА. У 53 (3,4%) из них найден тромб уЛП. Число больных с тромбом в уЛП, в зависимости от суммы баллов по шкалам CHADS₂ и CHA₂DS₂-VASc, составляло: 0 баллов – 2,5%/1,8%, 1 балл – 3,7%/3,5%, ≥2

баллов – 4,1%/4,0% [36]. С-статистика для прогнозирования тромба в уЛП для шкал CHADS₂ и CHA₂DS₂-VASc составила 0,56 (95% ДИ 0,49–0,63) и 0,58 (95% ДИ 0,52–0,65) соответственно. Очевидно, что оба исследования указывают на недостаточную информативность шкал CHADS₂ и CHA₂DS₂-VASc в предсказании наличия тромба в ЛП/уЛП, особенно у больных низкого риска.

Данные исследования проведены в странах Азии, что может ограничивать возможности экстраполяции полученных данных на мировую популяцию. В исследовании F. Зорро и соавт. у 230 больных с ФП, находившихся на адекватной антикоагуляции перед КА, тромб в уЛП был выявлен у 10 (2,3%) [37]. Средний балл по шкалам CHADS₂ и CHA₂DS₂-VASc оказался более высоким у больных с тромбом в уЛП (1,5±0,7 против 0,7±0,8; $p = 0,004$ и 2,5±0,9 против 1,4±1,2; $p = 0,04$ соответственно). Вместе с тем только высокая сумма баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc ассоциировалась с выявлением тромба в уЛП (ОШ 2,4; $p = 0,001$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на успехи в профилактике КЭИ у больных с нФП, тромбоз ЛП/уЛП – основной источник эмболии – выявляется в 4–19% случаев. ЧПЭХОК и МРТ сердца являются наиболее информативными методами верификации тромба ЛП/уЛП, но их повсеместное применение ограничено в силу разных причин (цена, оператор-зависимость, непостоянная доступность, противопоказания). Данные о распространенности тромба ЛП/уЛП извлекаются из небольших когорт пациентов с ФП, подвергнутых ЧПЭХО перед катетерной абляцией устьев легочных вен, кардиоверсией, установкой окклюдеров в уЛП. Информация о распространенности тромбоза ЛП/уЛП среди пациентов с хроническим течением ФП, вне проведения указанных процедур, крайне ограничена.

Встречаемость тромба ЛП/уЛП варьируется в зависимости контингента изученных, наличия сердечно-сосудистых факторов риска, особенностей антикоагулянтной терапии. Согласно накопленным данным адекватная антикоагулянтная терапия не гарантирует отсутствия тромба уЛП. Причем примерно в 40% случаев тромботические образования в ЛП/уЛП не исчезают через 1 год анти тромботического лечения.

Шкалы CHADS₂ и CHA₂DS₂-VASc недостаточно хорошо предсказывают наличие тромба в ЛП/уЛП. Так, по меньшей мере 50% больных с тромбом ЛП/уЛП могут иметь низкий балл согласно этим шкалам и, соответственно, риск сердечных тромбоэмболий у них будет недооценен.

Поступила / Received 08.11.2019

Отрецензирована / Review 27.11.2019

Принята в печать / Accepted 30.11.2019

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D. et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC Endorsed by the European Stroke Organization (ESO) fibrillation developed in collaboration with EACTS, 2016. *European Heart Journal*. 2016;37:2893–2962. doi: 10.1093/eurheartj/ehw210.
2. January C.T., Wann S., Alpert J.S., et al. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2014;130(23):2071–104. doi: 10.1161/CIR.0000000000000041.
3. Haim M., Hoshen M., Reges O., Rabi Y., Balicer R., Leibowitz M. Prospective national study of the prevalence, incidence, management and outcome of a large contemporary cohort of patients with incident non-valvular atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2015;4(1):e001486 doi: 10.1161/JAHA.114.001486.
4. Scherr D., et al. Incidence and predictors of left atrial thrombus prior to catheter ablation of atrial fibrillation 2009. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2009;20(4):379–84. doi: 10.1111/j.1540-8167.2008.01336.x.
5. Hart R.G., et al. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2007;146(12):857–867. doi: 10.7326/0003-4819-146-12-200706190-00007.
6. Явелов И.С., Окшина Е.Ю. Атеротромботический инсульт при неклапанной фибрилляции предсердий. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(35):78–81. doi: 10.14412/2074-2711-2019-35-78-81.
7. Yavelov I.S., Okshina E.Y. Atherothrombotic stroke in non-valvular atrial fibrillation. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(35):78–81. (In Russ.) doi: 10.14412/2074-2711-2019-35-78-81.
8. Roldán V., Marín F., Manzano-Fernández S., Gallego P., et al. The HAS-BLED score has better prediction accuracy for major bleeding than CHADS₂ or CHA₂DS₂-VASc scores in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(23):2199–204. doi: 10.1016/j.jacc.2013.08.1623.
9. Hylek E.M., Go A.S., Chang Y., Jensvold N.G., Henault L.E., Selby J.V., Singer D.E. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2003;349(11):1019–1026. doi: 10.1056/NEJMoa022913.
10. Camm A.J., Kirchhof P., Lip G.Y.H., et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation. The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace*. 2010;12(10):1360–1420. doi: 10.1093/europace/euq350.
11. Ruff C.T., et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2014;383(9921):955–962. doi: 10.1016/S0140-6736(13) 62343-0.
12. Romero J., Cao J.J., Garcia M.J. et al. Cardiac imaging for assessment of left atrial appendage stasis and thrombosis. *Nat Rev Cardiol*. 2014;11(8):470–480. doi: 10.1038/nrcardio.2014.77.
13. Hwang J.J., Chen J.J., Lin S.C., et al. Diagnostic accuracy of transesophageal echocardiography for detecting left atrial thrombi in patients with rheumatic heart disease having undergone mitral valve operations. *Am J Cardiol*. 1993;72(9):67781. doi: 10.1016/0002-9149(93) 90884-f.
14. Doukky R., Khandelwal A., Garcia-Sayan E. et al. External validation of a novel transthoracic echocardiographic tool in predicting left atrial appendage thrombus formation in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2013;14(9):876–881. doi: 10.1093/ehjci/jes313.

14. Chen J., Zhang H., Zhu D., Wang Y., et al. Cardiac MRI for detecting left atrial/left atrial appendage thrombus in patients with atrial fibrillation Meta-analysis and systematic review. *Herz*. 2019;44(5):390–397. doi: 10.1007/s00059-017-4676-9.
15. Kitkungvan D., Nabi F., Ghosn M.G., et al. Detection of LA and LAA Thrombus by CMR in Patients Referred for Pulmonary Vein Isolation. *JACC: Cardiovasc Imaging*. 2016;9(7):809–818. doi: 10.1016/j.jcmg.2015.11.029.
16. Jun Gu, Wei Hu, Xu Liu. The Value of Magnetic Resonance Imaging in Catheter Ablation of Atrial Fibrillation. *Clin Cardiol*. 2015;38(3):190–194. doi: 10.1002/clc.22360.
17. Frenkel D., D'Amato S.A., Al-Kazaz M., et al. Prevalence of left atrial thrombus detection by transesophageal echocardiography a comparison of continuous non – vitamin K antagonist oral anticoagulant versus warfarin therapy in patients undergoing catheter ablation for atrial fibrillation. *JACC: Clin Electrophysiol*. 2016;2(3):295–303. doi: 10.1016/j.jacep.2016.01.004.
18. Malik R., Alyeshmerni D.M., Wang Z., et al. Prevalence and predictors of left atrial thrombus in patients with atrial fibrillation: is transesophageal echocardiography necessary before cardioversion? *Cardiovasc Revasc Med*. 2015;16(1):12–14. doi: 10.1016/j.carrev.2014.12.009.
19. Yu-Yang Chen, Qi Liu, Li Liu, et al. Effect of metabolic syndrome on risk stratification for left atrial or left atrial appendage thrombus formation in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Chin Med J (Engl)*. 2016;129(20):2395–2402. doi: 10.4103/0366-6999.191744.
20. Anselmino M., Garberoglio L., Gilia S., et al. Left atrial appendage thrombi relate to easily accessible clinical parameters in patients undergoing atrial fibrillation transcatheter ablation: A multicenter study. *Int J Cardiol*. 2017;241:218–222. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.04.014.
21. Reers S., Agdirlioglu T., Kellner M., et al. Incidence of left atrial abnormalities under treatment with dabigatran, rivaroxaban, and vitamin K antagonists. *Eur J Med Res*. 2016;21(1):41. doi: 10.1186/s40001-016-0235-8.
22. Sugiura E., Nakamura M., Ito M. Clinical features of patients with left atrial thrombus undergoing anticoagulant therapy. *J Interv Card Electrophysiol*. 2012;34(1):59–63. doi: 10.1007/s10840-011-9633-6.
23. Bernhardt P., Schmidt H., Hammerstingl C., et al. Fate of left atrial thrombi in patients with atrial fibrillation determined by transesophageal echocardiography and cerebral magnetic resonance imaging. *Am J Cardiol*. 2004;94(6):801–804. doi: 10.1016/j.amjcard.2004.06.010.
24. Bernhardt P., Schmidt H., Hammerstingl C., et al. Atrial Thrombi – A Prospective Follow-up Study over 3 Years with Transesophageal Echocardiography and Cranial Magnetic Resonance Imaging. *Echocardiography*. 2006;23(5):388–394. doi: 10.1111/j.1540-8175.2006.00225.x.
25. Doukky R., Garcia-Saya E., Patel M., et al. Impact of diastolic function parameters on the risk for left atrial appendage thrombus in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a prospective study. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016;29(6):545–553. doi: 10.1016/j.echo.2016.01.014.
26. Boyd A.C., McKay T., Nasibi S. et al. Left ventricular mass predicts left atrial appendage thrombus in persistent atrial fibrillation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2013;14(3):269–75. doi: 10.1093/ehjci/jes153.
27. Wysokinski W.E., Ammash N., Sobande F., et al. Predicting left atrial thrombi in atrial fibrillation. *Am Heart J*. 2010;159(4):665–671. doi: 10.1016/j.ahj.2009.12.043.
28. Milhem A., Ingrand P., Tréguer F., et al. Exclusion of Intra-Atrial Thrombus Diagnosis Using D-Dimer Assay Before Catheter Ablation of Atrial Fibrillation. *JACC: Clin Electrophysiol*. 2019;5(2):223–230. doi: 10.1016/j.jacep.2018.09.009.
29. Ya Suo, Yue Zhang, Yuanyuan Wang, et al. Renin-angiotensin system inhibition is associated with reduced risk of left atrial appendage thrombus formation in patients with atrial fibrillation. *Cardiol J*. 2018;25(5):611–620. doi: 10.5603/CJ.a2017.0112.
30. Provdikncia R., Fernandes A., Paiva L., Faustino A., et al. Decreased glomerular filtration rate and markers of left atrial stasis in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Cardiology*. 2013;124(1):3–10. doi: 10.1159/000345434.
31. Sikorska A., Baran J., Pilichowska-Paszkieta E., et al. Risk of left atrial appendage thrombus in patients scheduled for ablation for atrial fibrillation: beyond the CHA2DS2VASc score. *Pol Arch Med Wewn*. 2015;125(12):921–928. doi: 10.20452/pamw.3213.
32. Kaplon-Cieslicka A., Budnik M., Gawatko M., et al. Atrial fibrillation type and renal dysfunction as important predictors of left atrial thrombus. *Heart*. 2019;0:1–6. doi: 10.1136/heartjnl-2018-314492.
33. Gunawardene M.A., Dickow J., Schaeffer B.N. et al. Risk stratification of patients with left atrial appendage thrombus prior to catheter ablation of atrial fibrillation: An approach towards an individualized use of transesophageal echocardiography. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2017;28(10):1127–1136. doi: 10.1111/jce.13279.
34. Ochiuni Y., Kagawa E., Kato M., et al. Usefulness of brain natriuretic peptide for predicting left atrial appendage thrombus in patients with unantico-

- agulated nonvalvular persistent atrial fibrillation. *J Arrhythm*. 2015;31(5):307–312. doi: 10.1016/j.joa.2015.04.002.
35. Huang J., Wu S.L., Xue Y.M., Fei H.W., Lin Q.W., et al. Association of CHADS2 and CHA2DS2-VASc Scores with Left Atrial Thrombus with Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Single Center Based Retrospective Study in a Cohort of 2695 Chinese Subject. *Biomed Res Int*. 2017;2017:6839589. doi: 10.1155/2017/6839589.
 36. Yumei X., Jun H., Shulin W. GW24-e3109 correlation of CHADS2 and CHA2DS2-VASc scores with left atrial thrombus in Chinese patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Heart*. 2013;99: A186. doi: 10.1136/heartjnl-2013-304613.519.
 37. Zoppo F., Brandolino G., Berton A. et al. Predictors of left atrium appendage clot detection despite on-target warfarin prevention for atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol*. 2012;35(2):151–158. doi: 10.1007/s10840-012-9707-0.
 38. Inoue K., Suna S., Iwakura K., Oka T., Masuda M., et al. Outcomes for atrial fibrillation patients with silent left atrial thrombi detected by transesophageal echocardiography. *Am J Cardiol*. 2017;120(6):940–946. doi: 10.1016/j.amjcard.2017.06.022.
 39. Stoddard M.F., Singh P., Dawn B. et al. Left atrial thrombus predicts transient ischemic attack in patients with atrial fibrillation. *Am Heart J*. 2003;145(4):676–682. doi: 10.1067/mhj.2003.91.
 40. Kawabata M., Goya M., Sasaki T., Maeda S., et al. Left atrial appendage thrombi formation in Japanese non-valvular atrial fibrillation patients during anticoagulation therapy – Warfarin vs. Direct Oral Anticoagulants. *Circ J*. 2017;81(5):645–651. doi: 10.1253/circj.CJ-16-1089.
 41. Fu Y., Li K., Yang X. ABO blood groups: a risk factor for left atrial and left atrial appendage thrombogenic milieu in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Thromb Res*. 2017;156:45–50. doi: 10.1016/j.thromres.2017.05.018.
 42. Yalcin M., Mustafa Aparci, Omer Uz, Zafer Isilak, et al. Neutrophil-Lymphocyte ratio may predict left atrial thrombus in patients with nonvalvular atrial. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2015;21(2):166–171. doi: 10.1177/1076029613503398.
 43. Kaya A., Tukkan C., Alper A.T., et al. Increased levels of red cell distribution width is correlated with presence of left atrial stasis in patients with non-valvular atrial fibrillation. *North Clin Istanbul*. 2017;4(1):66–72. doi: 10.14744/nci.2017.72324.
 44. Ulu S.M., Akcib O., Ahsena A., et al. Mean platelet volume, in predicting severity of mitral regurgitation and left atrial appendage thrombosis. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2014;25(2):119–124. doi: 10.1097/MBC.0b013e328364c453.
 45. Providência R., Ferreira M.J., Gonçalves L., et al. Mean corpuscular volume and red cell distribution width as predictors of left atrial stasis in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Am J Cardiovasc Dis*. 2013;3(2):91–102. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23785587/>
 46. Pant R., M. Patel, Garcia-Sayan E., et al. Impact of B-type natriuretic peptide level on the risk of left atrial appendage thrombus in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a prospective study. *Cardiovasc Ultrasound*. 2016;(14):4. doi: 10.1186/s12947-016-0047-6.
 47. Doukky R., Nagarajan V., Demopoulos A., et al. B-type natriuretic peptide predicts left atrial appendage thrombus in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Echocardiography*. 2013;30(8):889–895. doi: 10.1111/echo.12169.
 48. Ochiuni Y., Kagawa E., Kato M., et al. Usefulness of brain natriuretic peptide for predicting left atrial appendage thrombus in patients with unanticoagulated nonvalvular persistent atrial fibrillation. *J Arrhythm*. 2015;31(5):307–312. doi: 10.1016/j.joa.2015.04.002.
 49. Ayirala S., Kumar S., O'Sullivan D.M., et al. Echocardiographic predictors of left atrial appendage thrombus formation. *J Am Soc Echocardiogr*. 2011;24(5):499–505. doi: 10.1016/j.echo.2011.02.010.
 50. Faustino A., Providência R., Barra S., et al. Which method of left atrium size quantification is the most accurate to recognize thromboembolic risk in patients with non-valvular atrial fibrillation? *Cardiovasc Ultrasound*. 2014;(12):28. doi: 10.1186/1476-7120-12-28.
 51. Yao Y., Shang M.-s., Gao L.-J., et al. Elevated homocysteine increases the risk of left atrial/left atrial appendage thrombus in non-valvular atrial fibrillation with low CHA2DS2-VASc score. *Europace*. 2018;20(7):1093–1098. doi: 10.1093/europace/eux189.
 52. Xia W., Wang Y., Duan T., et al. Asymmetric dimethylarginine predicts left atrial appendage thrombus in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Thromb Res*. 2015;136(6):1156–1159. doi: 10.1016/j.thromres.2015.10.021.
 53. Ri-Bo Tang, Jian-Zeng Dong, Xian-Liang Yan, et al. Serum uric acid and risk of left atrial thrombus in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Can J Cardiol*. 2014;30(11):1415–1421. doi: 10.1016/j.cjca.2014.06.009.
 54. Somló M., Tomcsányi J., Nagy E., et al. D-dimer determination as a screening tool to exclude atrial thrombi in atrial fibrillation. *The American Journal of Cardiology*. 2003;92:47–49. doi: 10.1016/s0002-9149(03)00476-4.
 55. Sugiura S., Fujii E., Senga M., et al. Clinical features

- of patients with left atrial thrombus undergoing anticoagulant therapy. *Interv Card Electrophysiol.* 2012;34:59–63. doi: 10.1007/s10840-011-9633–6.
56. Pfluecke C., Tarnowski D., Plichta L., et al. Monocyte – platelet aggregates and CD11b expression as markers for thrombogenicity in atrial fibrillation. *Clin Res Cardiol.* 2016;105(4):314–322. doi: 10.1007/s00392-015-0922–4.
57. Nishikii-Tachibana M., Murakoshi N., Seo Y., et al. Prevalence and Clinical Determinants of Left Atrial Appendage Thrombus in Patients with Atrial Fibrillation Prior to Pulmonary Vein Isolation. *Am J Cardiol.* 2015;116(9):1368–1373. doi: 10.1016/j.amjcard.2015.07.055.
58. Wallace T.W., Atwater B.D., Daubert J.P., et al. Prevalence and Clinical Characteristics Associated With Left Atrial Appendage Thrombus in Fully Anticoagulated Patients Undergoing Catheter-Directed Atrial Fibrillation Ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2010;21(8):849–852. doi: 10.1111/j.1540-8167.2010.01729.x.
59. Cohoon K.P., McBane R.D., et al. Relationship between body mass index and left atrial appendage thrombus in nonvalvular atrial fibrillation. *J Thromb Thrombolysis.* 2016;41(4):613–618. doi: 10.1007/s11239-015-1266–7.
60. Kupczynska K., Michalski B.W., Miskowicz D., et al. Association between left atrial function assessed by speckle-tracking echocardiography and the presence of left atrial appendage thrombus in patients with atrial fibrillation. *Anatol J Cardiol.* 2017;18(1):15–22. doi: 10.14744/AnatolJCardiol.2017.7613.
61. Niku A.D., Shiota T., Siegel R.J., et al. Prevalence and Resolution of Left Atrial Thrombus in Patients With Non-valvular Atrial Fibrillation and Flutter With Oral Anticoagulation. *Am J Cardiol.* 2019;123(1):63–68. doi: 10.1016/j.amjcard.2018.09.027.
62. Lee W.C., Fang C.Y., Chen Y.L., Fang H.Y., Chen H.C., Liu W.H., Fu M., Chen M.C. Left Atrial or Left Atrial Appendage Thrombus Resolution After Adjustment of Oral Anticoagulant Treatment. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2019;28(1):90–96. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.09.015.
63. Harada M., Koshikawa M., Motoike Y., et al. Left Atrial Appendage Thrombus Prior to Atrial Fibrillation Ablation in the Era of Direct Oral Anticoagulants. *Circ J.* 2018;82(11):2715–2721. doi: 10.1253/circj.CJ-18–0398.
64. Niku A.D., Shiota T., Siegel R.J. et al. Prevalence and Resolution of Left Atrial Thrombus in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation and Flutter With Oral Anticoagulation. *Am J Cardiol.* 2019;123(1):63–68. doi: 10.1016/j.amjcard.2018.09.027.
65. Liu F.Z., Liao H.T., Lin W.D., Xue Y.M., Zhan X.Z., Fang X.H., et al. Predictive effect of hyperuricemia on left atrial stasis in nonvalvular atrial fibrillation patients. *Int J Cardiol.* 2018;258:103–108. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.01.080.

Информация об авторах:

Заиграев Иван Андреевич, аспирант отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России Минздрава России; 101000, Россия, Москва, Петроверигский пер., д. 10; e-mail: Zaigraevivan2002@yandex.ru

Явелов Игорь Семенович, д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России Минздрава России; 101000, Россия, Москва, Петроверигский пер., д. 10; e-mail: yavelov@yahoo.com

Information about the authors

Ivan A. Zaigraev, Postgraduate student at the Department of Clinical Cardiology and Molecular Genetics, Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center for Preventive Medicine» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 10, Petroverigskiy lane, Moscow, 101000, Russia; e-mail: Zaigraevivan2002@yandex.ru

Igor S. Yavelov, Dr. of Sci. (Med), Leading Researcher of the Department of Clinical Cardiology and Molecular Genetics, Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center for Preventive Medicine» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 10, Petroverigskiy lane, Moscow, 101000, Russia; e-mail: yavelov@yahoo.com



Оригинальная статья/Original article

Случай развития интрамуральной гематомы левого предсердия после проведения чрескожного коронарного вмешательства

Т.С. Сухинина[✉], ORCID: 0000-0002-5509-6623, e-mail: sukhinina.t@mail.ru

Р.М. Шахнович

Д.В. Певзнер

Т.Н. Веселова

Н.С. Жукова

И.Н. Меркулова

В.Н. Шитов

О.В. Стукалова

В.М. Миронов

С.К. Терновой

И.И. Староверов

Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии Министерства здравоохранения Российской Федерации; 121552, Москва, 3-я Черепковская ул., д. 15А

Резюме

Интрамуральная гематома левого предсердия (ИГЛП) – редко встречающееся осложнение вмешательств на сердце. В статье рассматриваются механизмы формирования этой патологии. Представлен случай развития ИГЛП после проведения чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ). По окончании процедуры больной пожаловался на интенсивные боли в груди. При проведении ЭхоКГ выявлена ИГЛП, занимающая большую часть полости левого предсердия (ЛП). Несмотря на компрессию левой нижней легочной вены и симптомы острой сердечной недостаточности, была выбрана консервативная тактика ведения, проводилось успешное симптоматическое лечение. Учитывая недавнее ЧКВ, двойная дезагрегантная терапия не прерывалась. ИГЛП постепенно уменьшалась в размерах. Через пять недель от начала заболевания пациент был выписан из стационара, через девять месяцев наблюдался практически полный лизис ИГЛП. Раздел обсуждения посвящен вопросам диагностики, выбора лечебной тактики, целесообразности проведения хирургического лечения и отмены антитромботической терапии.

Ключевые слова: интрамуральная гематома левого предсердия, диссекция левого предсердия, образование левого предсердия, чрескожное коронарное вмешательство, осложнение.

Для цитирования: Сухинина Т.С., Шахнович Р.М., Певзнер Д.В., Веселова Т.Н., Жукова Н.С., Меркулова И.Н., Шитов В.Н., Стукалова О.В., Миронов В.М., Терновой С.К., Староверов И.И. Случай развития интрамуральной гематомы левого предсердия после проведения чрескожного коронарного вмешательства. *Атеротромбоз*. 2019;(2):80-92. doi: 10.21518/2307-1109-2019-2-80-92

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Case of left atrium Intramural hematoma after percutaneous coronary intervention

Tat'yana S. Sukhinina[✉], ORCID: 0000-0002-5509-6623, e-mail: sukhinina.t@mail.ru

Roman M. Shakhnovich

Dmitriy V. Pevzner

Tat'yana N. Veselova

Natal'ya S. Zhukova

Irina N. Merkulova

Viktor N. Shitov

Ol'ga V. Stukalova

Vsevolod M. Mironov

Sergey K. Ternovoy³

Igor' I. Staroverov

National medical research center of cardiology; 15A, 3rd Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia

Abstract

Left atrial Intramural hematoma (LAIH) is rare complication cardiac invasive procedures. The article analyses the mechanism of formation of this pathology. The case of the LAIH after percutaneous coronary intervention (PCI) is presented. The patient complained of intensive chest pain. When performing ECHO, LAIH was found. LAIH occupied a large part of the cavity left atrium. The conservative supervision of the patient was chosen despite the compression of the left inferior pulmonary vein and symptoms of the acute heart failure. The successful symptomatic treatment was conducted. Taking into consideration the recent PCI dual antiplatelet therapy was not interrupted. LAIH gradually regressed. Five weeks after the disease began, the patient was discharged from the hospital. Nine months after almost full lysis of LAIH was observed. The discussion section is devoted to the issues of diagnosis, the choice of medical tactics, the necessity of surgical treatment and the stop of antitrombotic treatment.

Keywords: left atrial Intramural hematoma, left atrial dissection, left atrial mass, percutaneous coronary intervention, complication

For citation: Sukhinina T.S., Shakhnovich R.M., Pevzner D.V., Veselova T.N., Zhukova N.S., Merkulova I.N., Shitov V.N., Stukalova O.V., Mironov V.M., Ternovoy S.K., Staroverov I.I. Case of left atrium Intramural hematoma after percutaneous coronary intervention. *Atherotromboz = Atherothrombosis*. 2019;(2):80–92. (In Russ.) doi: 10.21518/2307-1109-2019-2-80-92

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

ВВЕДЕНИЕ

ИГЛП представляет собой заполненное кровью образование между эндокардом и миокардом или эпикардом, не сообщающееся с истинной полостью ЛП, в основе развития которого лежит диссекция ЛП (рис. 3Б) [1]. Это редко встречающаяся патология, развивающаяся спонтанно или вследствие вмешательства на сердце. ИГЛП больших размеров может приводить к фатальным осложнениям за счет компрессии легочных вен, обтурации просвета митрального клапана (МК), сопровождающихся критическим снижением сердечного выброса. Как правило, ИГЛП развивается при операции на открытом сердце или малоинвазивном вмешательстве за счет диссекции ЛП [1]. Чаще всего диссекция ЛП с развитием ИГЛП или без нее формируется после операций на МК за счет повреждения области кольца МК, приводящего к отслойке эндокарда ЛП от миокарда или эпикарда вдоль заднего отдела кольца МК [1–4]. Операции на МК в 0,16–0,84% случаев осложняются развитием диссекции ЛП [3–6]. В 80% случаев диссекция ЛП происходит вдоль задней стенки, что объясняют анатомическими особенностями клапанного аппарата левого атриовентрикулярного (АВ) отверстия [1]. Задняя створка МК прикрепляется к кольцу МК в основном за счет мышечной ткани, фиброзных волокон мало, или они полностью

отсутствуют, поэтому эта область легче травмируется. Соединение передней створки с кольцом МК содержит фиброзные волокна и является более жестким. Кроме того, основание задней створки чаще кальцифицируется, что также способствует развитию этого осложнения. Реже образование диссекции ЛП и ИГЛП наблюдается за счет повреждения его стенки в других областях [1]. К развитию этого осложнения могут приводить операции удаления опухоли сердца, аневризмэктомия левого желудочка (ЛЖ), коронарошунтография, операции на аортальном клапане, ЧКВ, проведение радиочастотной катетерной абляции (РЧА), канюляция легочных вен [1, 7]. Анатомическая близость огибающей артерии (ОА) и коронарного синуса к задней стенке ЛП создает предпосылки для развития диссекции ЛП при малоинвазивных операциях [1]. В патогенезе диссекции ЛП существенную роль отводят высокоскоростному потоку крови из выносящего тракта или полости левого желудочка, способствующему разделению тканей ЛП при наличии повреждения в области МК [1, 8]. Появление диссекции ЛП почти всегда ведет к развитию гематомы в стенке ЛП, или, иными словами, ИГЛП [1]. Тем не менее некоторые авторы описывают ИГЛП как самостоятельную патологию, не связанную с диссекцией ЛП, обусловленную интрамуральным

кровотечением без потока крови под давлением [9, 10]. Например, в работе А. Jothidasan и соавт. представлен случай развития ИГЛП после ЧКВ. Авторы считают, что при появлении ИГЛП после ЧКВ, травмы грудной клетки или спонтанно диссекции ЛП не происходит, так как отсутствует высокоскоростной поток крови, расслаивающий стенку ЛП [10]. Однако в большинстве работ и обзорных статьях, посвященных диссекции ЛП, развитие ИГЛП всегда связывают с диссекцией ЛП независимо от механизма образования гематомы, в том числе и при появлении ИГЛП после ЧКВ [1, 11]. Эти нюансы в терминологии привели к существенным различиям в частоте встречаемости ИГЛП у разных авторов.

В литературе описаны также отдельные случаи развития интрамуральной гематомы правого предсердия, но они наблюдаются значительно реже [12–14].

Кроме оперативных вмешательств, к появлению ИГЛП могут приводить травмы грудной клетки [2, 12], проведение чреспищеводной эхокардиографии (ЧП-ЭхоКГ) [15]. К факторам риска развития ИГЛП относят коллагеновые сосудистые заболевания, использование стероидов [16], прием антикоагулянтов, многокомпонентной анти тромботической терапии [1]. Известны случаи образования спонтанной диссекции ЛП и ИГЛП [1] на фоне амилоидоза сердца, терапии варфарином, когда был превышен уровень МНО выше референсных значений [8, 17, 18], острого инфаркта миокарда без проведения ЧКВ [2, 19], массивного кальциноза кольца МК [20, 21], инфекционного эндокардита [1]. При массивном кальцинозе кольца МК к формированию диссекции ЛП ведет инфекция и некроз заднего отдела кольца МК [1]. В ряде случаев спонтанная ИГЛП развивалась у людей без каких-либо специфических заболеваний сердца, соединительной ткани и при отсутствии провоцирующих факторов [22, 23].

Клинические проявления зависят от размеров ИГЛП, скорости ее развития, облитерации

полости ЛП и сопутствующих нарушений гемодинамики. ИГЛП может протекать бессимптомно и выявляться случайно при плановом обследовании [1, 24]. Наиболее частые симптомы заболевания – одышка, боль в груди, тахикардия. Нередко наблюдаются явления левожелудочковой недостаточности, иногда с развитием отека легких, могут развиваться артериальная гипотония, нарушения ритма и проводимости сердца – фибрилляция предсердий, синусовая брадикардия, асистолия. Некоторые случаи ИГЛП сопровождались развитием кардиогенного шока, клинической смертью [1, 15]. Описано появление дисфагии, обусловленной диссекцией ЛП [1]. Симптомы недостаточности кровообращения и гемодинамическая нестабильность обусловлены сдавлением легочных вен, появлением препятствия току крови через левое АВ-отверстие и снижением сердечного выброса [1].

Диагноз ИГЛП устанавливают с помощью визуализирующих методик ЭхоКГ, ЧП-ЭхоКГ, МСКТ с контрастированием, МРТ. В некоторых случаях при проведении МРТ для уточнения диагноза необходимо контрастирование гадолинием [1, 10, 25].

Для лечения таких больных используются различные подходы. В ряде случаев выполняют оперативное лечение, в других – успешно наблюдают консервативно, проводя симптоматическую терапию [1, 15, 24, 26]. В статье представлен опыт консервативного ведения больного с ИГЛП, развившейся после ЧКВ.

Клинический случай

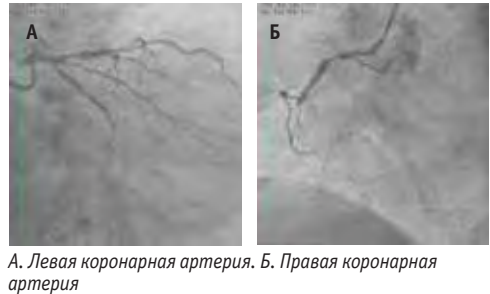
Больной К. 76 лет поступил в ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ с типичной клинической картиной стенокардии III–IV функционального класса (ф.к.).

Из анамнеза известно, что пациент длительное время страдал артериальной гипертонией, сахарным диабетом, 20 лет назад перенес острое нарушение мозгового кровообращения (НМК) по ишемическому типу. Пятнадцать лет

назад без предшествующего коронарного анамнеза развился инфаркт миокарда нижней локализации, после которого у больного сохранялись приступы стенокардии на уровне II–III ф.к. Неоднократно госпитализировался по этому поводу. Шесть лет назад проводилась коронароангиография, было выявлено многососудистое поражение коронарного русла. Планировалась операция коронарного шунтирования, которая не была проведена из-за сопутствующей патологии, хронического лимфолейкоза и перенесенного НМК. Хронический лимфолейкоз был обнаружен в ходе предоперационного обследования. Больной консультирован гематологом, какой-либо специфической терапии рекомендовано не было. На фоне антиангинальной терапии биспрололом, изосорбид-мононитратом в пролонгированной форме, аторвастатином, ацетилсалициловой кислотой в течение нескольких лет чувствовал себя относительно удовлетворительно, сохранялись редкие приступы стенокардии напряжения I–II ф.к. За два месяца до госпитализации приступы стенокардии участились, снизилась толерантность к физическим нагрузкам, появились ангинозные приступы в покое. Для лечения и решения вопроса о реваскуляризации миокарда больной был госпитализирован в ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ.

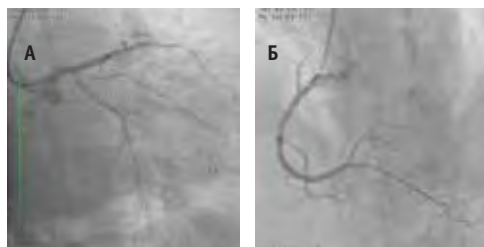
При поступлении на момент осмотра жалоб больной не предъявлял. При проведении физического обследования каких-либо особенностей не выявлено. На ЭКГ регистрировался синусовый ритм с частотой сердечных сокращений 53 удара в минуту, патологические зубцы Q во II, III, aVF. По данным ЭхоКГ: ФВ – 55%, выявлена зона нарушенной локальной сократимости миокарда левого желудочка нижне-задней локализации, обусловленная перенесенным инфарктом миокарда (ИМ), умеренная легочная гипертензия (систолическое давление легочной артерии (СДЛА) – 40 мм рт. ст.). Значимой патологии клапанного аппарата не наблюдалось.

РИСУНОК 1. Данные коронароангиографии
FIGURE 1. Coronary angiography data



Была выполнена коронароангиография. Выявлены: 70%-ный стеноз ствола левой коронарной артерии (ЛКА) в терминальном отделе; протяженный 70%-ный стеноз проксимального сегмента передней нисходящей артерии (ПНА), окклюзия ПНА в среднем сегменте со слабым заполнением постокклюзионных отделов по внутрисистемным коллатералям; 95%-ный стеноз в устье диагональной артерии; 80%-ный устьевой стеноз огибающей артерии (ОА); окклюзии первой и второй артерий тупого края; 70%-ный устьевой стеноз интрамедиарной артерии; протяженный 90%-ный стеноз правой коронарной артерии (ПКА) в проксимальном сегменте и окклюзия ПКА в среднем сегменте с заполнением постокклюзионных отделов по межсистемным коллатералям (рис. 1). Рассчитанный SYNTAX Score I составил 49,5 балла, что говорило о необходимости проведения операции коронарного шунтирования. Однако риск неблагоприятных событий, рассчитанный по шкале SYNTAX Score II, оказался примерно одинаковым для ЧКВ (39,0 балла) и коронарошунтографии (38,5 балла). Консилиум кардиохирургов и кардиологов принял решение воздержаться от оперативного лечения в связи с сопутствующим хроническим лимфолейкозом и перенесенным НМК. На фоне максимально возможной антиангинальной терапии,

РИСУНОК 2. Результат ЧКВ
FIGURE 2. PCI result



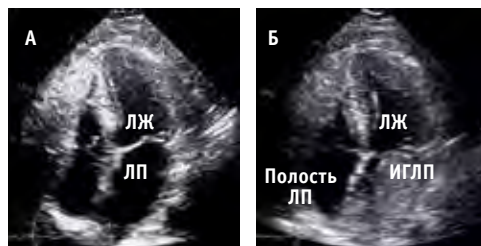
А. Левая коронарная артерия. Б. Правая коронарная артерия

включающей пролонгированные нитраты и антагонисты кальция, у больного сохранялись приступы стенокардии III–IV ф.к. Выполнено ЧКВ со стентированием ПКА тремя стентами, выделяющими лекарство, ствола ЛКА, проксимального и среднего сегментов ПНА двумя стентами, выделяющими лекарство. Проводилось kissing-баллонирование ствола ЛКА, ПНА, ОА. Во время проведения процедуры осложнений не наблюдалось, был достигнут хороший ангиографический результат (рис. 2).

В момент перевода из рентгеноперационной в палату реанимации и интенсивной терапии (ПРИТ) у больного появились интенсивные боли за грудиной. На ЭКГ ишемической динамики не было, ритм синусовый с ЧСС 60 уд/мин. АД – 150/90 мм рт. ст., явлений недостаточности кровообращения не наблюдалось. Болевой синдром купирован внутривенным введением морфина. При проведении экстренной ЭхоКГ обнаружено неомогенное округлое образование в ЛП, заполняющее большую часть его полости, не обтурирующее отверстие МК (рис. 3Б), СДЛА – 40 мм рт. ст. Правые отделы не расширены, нижняя полая вена полностью спадалась на вдохе.

Для уточнения характера образования, его связи со структурами сердца выполнено ЧП-ЭхоКГ. Визуализировано округлое

РИСУНОК 3. ЭхоКГ. Апикальная четырехкамерная позиция
FIGURE 3. Echocardiography. Apical four-chamber view



А. При поступлении, до ЧКВ. ЛЖ – левый желудочек, полость левого предсердия (ЛП) – гипоэхогенна, свободна от дополнительных образований. Б. После проведения ЧКВ в полости ЛП визуализируется гиперэхогенное образование (ИГЛП), занимающее большую часть полости ЛП, стрелкой указан гипоэхогенный остаточный просвет полости ЛП

РИСУНОК 4. ЧП-ЭхоКГ
FIGURE 4. Transesophageal echocardiography

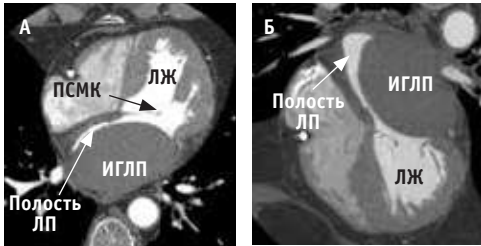


В полости ЛП лоцируется неоднородное гиперэхогенное образование (ИГЛП), занимающее большую часть его полости, правой стрелкой показана гипоэхогенная остаточная полость ЛП

неомогенное образование в полости левого предсердия без признаков флотации (рис. 4).

Была заподозрена гематома ЛП, ассоциированная с эндоваскулярным вмешательством. Для верификации диагноза проведена МСКТ сердца с контрастированием. На КТ-изображениях в полости ЛЖ определяется мягкотканная гомогенная структура размерами

РИСУНОК 5. МСКТ в первые сутки заболевания
FIGURE 5. Multi-layer spiral CT on the first day of the disease



*А. Поперечный томографический срез сердца.
 Б. Реконструкция четырехкамерной проекции сердца по длинной оси. В полости ЛП видна гигантская ИГЛП. Стрелками показана остаточная полость ЛП и передняя створка МК (ПСМК)*

5,3 x 8,0 x 6,2 см, повышенной рентгеновской плотности (75–80 НУ), прилежащая к наружной стенке ЛЖ на всем ее протяжении, выраженно компримирующая полость ЛП, а также левая нижняя легочная вена (рис. 5), вероятнее всего, ИГЛП. После контрастного усиления накопления контрастного препарата данной структурой не определяются.

Консилиумом кардиологов и кардиохирургов принято решение о консервативной тактике ведения. Проводилось динамическое наблюдение, контроль ЭхоКГ каждые 2 часа, мониторинг параметров гемодинамики. Учитывая проведенное ЧКВ, продолжена двойная антиагрегантная терапия (ацетилсалициловой кислотой и клопидогрелом), терапия ингибиторами АПФ, бета-блокаторами, статинами. В связи с тенденцией к повышению АД проводилась инфузионная терапия нитроглицерином. По результатам повторных ЭхоКГ увеличения размеров гематомы и признаков обструкции левого АВ-отверстия не выявлено, АД оставалось в пределах 105–115/70–75 мм рт. ст., ЧСС – 60–72 уд./мин. Клинически значимого снижения показателей «красной крови» не наблюдалось, уровень гемоглобина во время госпитализации колебался в пределах 16,4–12,4

г/дл, эритроциты – 5,53–4,21 x 10¹²/л. На вторые сутки заболевания (ИГЛП) появились признаки недостаточности кровообращения (НК): одышка, единичные влажные хрипы в нижних отделах легких, снижение сатурации кислорода до 90–92% при дыхании атмосферным воздухом, наблюдался отрицательный гидробаланс (800/200 мл). По данным рентгенологического исследования органов грудной клетки выявлен интерстициальный отек легких, следовое количество плеврального выпота. К терапии были присоединены петлевые диуретики, начиная с внутривенного введения лазикса с последующим переходом на пероральный фуросемид, спиронолактон. На 4-е сутки течение заболевания осложнилось двухсторонней внутрибольничной пневмонией, подтвержденной рентгенологически. Проводилась антибиотикотерапия меропенемом по 1,0 г 3 раза в сутки. На фоне терапии наблюдалось улучшение состояния. По данным повторных ЭхоКГ-исследований какой-либо динамики выявлено не было. На 8-й день болезни пациент был переведен из ПРИТ в палату отделения. Была начата активизация больного, в том числе занятия лечебной физкультурой.

На 14-й день болезни выполнено МРТ сердца. В полости левого предсердия визуализировалась дополнительная структура с четкими ровными контурами размерами 8,3 x 5,4 x 5,0 см, характеристики МР-сигнала которой (повышение интенсивности МР-сигнала на T1-взвешенных изображениях, неоднородность на кино-МРТ) соответствовали гематоме в подострой/хронической стадии. Вышеописанная структура занимала почти всю полость предсердия, остаточная свободная полость толщиной 5–10 мм определялась вдоль верхних отделов МПП и верхней стенки. При кино-МРТ структура была практически неподвижна, достигала уровня прикрепления створок митрального клапана (ближе к задней створке), не нарушая их работу, приводила к компрессии левой нижней легочной

вены. Правое предсердие и желудочки были не расширены (рис. 6). Размеры гематомы незначительно уменьшились по сравнению с данными МСКТ на 2-й день болезни.

На фоне проводимой терапии явления НК полностью регрессировали. В связи со склонностью к артериальной гипотонии на 17-й день заболевания диуретики были отменены, продолжена терапия периндоприлом 2,5 мг, бисопрололом 2,5 мг, аторвастатином, двойная дезагрегантная терапия. Нарастания явлений НК при этом не наблюдалось.

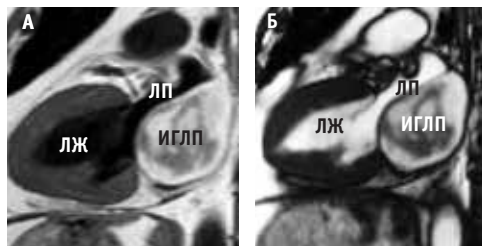
При контрольной МСКТ сердца с контрастированием, проведенной на 19-е сутки заболевания, сохранялся почти прежний размер интрамуральной гематомы ЛП (до 5,1 x 8,0 см x 5,3 см), однако отмечалось уменьшение компрессии легочных вен, инфильтративные изменения легких полностью регрессировали.

На 21-е сутки заболевания развился пароксизм трепетания предсердий правильной формы 2:1 с ЧСС 130 уд./мин., сопровождающейся слабостью, снижением АД до 70/50 мм рт. ст., дефицитом пульса 30 уд./мин. Синусовый ритм был экстренно восстановлен электроимпульсной терапией. В связи с наличием ИГЛП, двойной дезагрегантной терапией, отсутствием фибрилляции и трепетания предсердий в анамнезе от назначения антикоагулянтной и антиаритмической терапии решено было воздержаться. В дальнейшем нарушения ритма сердца не рецидивировали, состояние больного оставалось стабильным, явления НК не нарастали.

Через пять недель от начала заболевания пациент был выписан из стационара. По данным ЭхоКГ перед выпиской наблюдалось некоторое уменьшение ИГЛП в размерах (рис. 7).

После выписки больной чувствовал себя хорошо, продолжал принимать терапию ацетилсалициловой кислотой 100 мг, клопидогрелом 75 мг, аторвастатином 40 мг, бисопрололом 1,25 мг, периндоприлом 2 мг, метформином 1700 мг/сут. Приступов стенокардии не было.

РИСУНОК 6. МРТ, двухкамерная длинная ось ЛЖ
FIGURE 6. MRI, two-chamber long axis of the left ventricle



А. T1-взвешенное изображение. Б. Кино-МРТ

РИСУНОК 7. ЭхоКГ перед выпиской из стационара
FIGURE 7. Echocardiography before discharge from the hospital. LAIN is located in the LA cavity



В полости ЛП лоцируется ИГЛП

Проводилось амбулаторное наблюдение за пациентом, повторные ЭхоКГ, МСКТ сердца. Через 4,5 месяца от начала заболевания наблюдался существенный регресс ИГЛП по данным ЭхоКГ (рис. 8) и МСКТ (рис. 9).

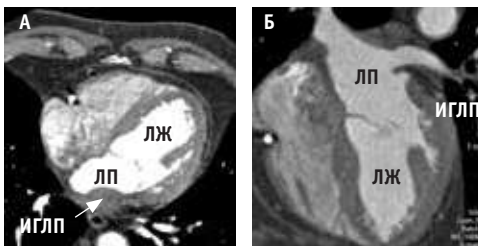
Через 9 месяцев у пациента возобновились приступы стенокардии. Он был повторно госпитализирован в ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ. Проводилась коронароангиография. Ранее установленные стенты в стволе ЛКА и ПНА были проходимы, без признаков

РИСУНОК 8. ЭхоКГ через 4,5 месяца
FIGURE 8. Echocardiography after 4.5 months



В полости ЛП справа видна остаточная ИГЛП

РИСУНОК 9. Повторная компьютерная томография сердца через 4,5 месяца от начала заболевания
FIGURE 9. Repeated heart CT-scan 4.5 months after onset of the disease

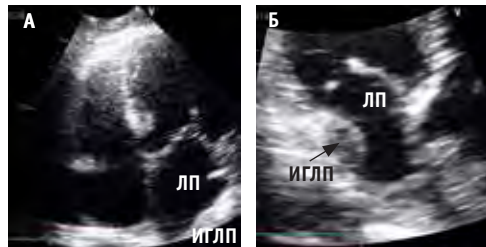


А. Поперечный томографический срез сердца.
 Б. Реконструкция четырехкамерной проекции сердца по длинной оси. Стрелкой показана небольшая остаточная ИГЛП

рестеноза, наблюдался 90–95%-ный стеноз в устье ОА и окклюзия ПКА. Было выполнено стентирование ОА двумя стентами, выделяющими лекарство. Процедура прошла без осложнений. При проведении ЭхоКГ во время госпитализации визуализировалась ИГЛП небольших размеров (рис. 10).

После выписки больной чувствует себя хорошо. Через 3,5 года после первого ЧКВ и развития

РИСУНОК 10. ЭхоКГ через девять месяцев
FIGURE 10. Echocardiography after nine months



А. Апикальная четырехкамерная позиция. Б. Апикальная двухкамерная позиция. Стрелкой показана гиперэхогенная остаточная ИГЛП

ИГЛП приступы стенокардии не рецидивировали, явлений НК нет.

ОБСУЖДЕНИЕ

Неспецифичность клинической картины и редкая встречаемость диссекции ЛП и ИГЛП создает определенные трудности для диагностики этого заболевания. Время появления первых симптомов и срок постановки диагноза варьирует от немедленного – во время операции, приведшей к развитию этого осложнения, до 20 лет – после события, спровоцировавшего диссекцию ЛП [1]. Из анализа литературных данных очевидно, что диагноз ИГЛП в большинстве случаев не предполагается на основании клинических симптомов. Развитие признаков гемодинамической нестабильности, артериальной гипотонии после ЧКВ в первую очередь заставляет думать о возможном разрыве сосуда и гемоперикарде с тампонадой сердца [1]. В литературе описано несколько случаев развития ИГЛП после ЧКВ [1, 9, 11, 27–29]. Так, например, у пациента 65 лет проведение процедуры сопровождалось появлением экстравазата. Через несколько минут наблюдалась гемодинамическая нестабильность с падением артериального давления, можно было предполагать тампонаду сердца. Однако при проведении ЭхоКГ была выявлена ИГЛП, расхождения

листочков перикарда не наблюдалось [29]. У другого больного с ИГЛП после ЧКВ первым симптомом этого осложнения был внезапно развившийся после процедуры отек легких, который купировали в/в введением диуретиков. Позже в ПРИТ у больного наблюдалась асистолия. Он был успешно реанимирован, переведен на ИВЛ и внутриаортальную баллонную контрапульсацию. После этого провели ЧП-ЭхоКГ, которая показала ИГЛП, облитерирующую всю полость ЛП и частично сдавливающую полость ПП. Пациент был успешно прооперирован [9]. В другом случае ИГЛП формировалась постепенно, в течение нескольких недель после ЧКВ, и проявлялась только кашлем. Диагноз был поставлен с помощью визуализирующих методик. Была выбрана успешная консервативная тактика ведения [27]. В литературе описан интересный случай развития спонтанной ИГЛП у больного с постоянной формой фибрилляции предсердий и МНО 7,0, которая проявлялась болями в груди с иррадиацией в спину. При поступлении в стационар ситуация была расценена как острый аортальный синдром. правильный диагноз установили после проведения МСКТ [7].

Таким образом, ведущую роль в диагностике ИГЛП играют визуализирующие методики, прежде всего ЭхоКГ, за счет доступности и возможности их выполнения у постели больного. Кроме того, трансторакальная ЭхоКГ удобна для динамического наблюдения за размерами образования и показателями гемодинамики. ЧП-ЭхоКГ позволяет уточнить диагноз у больных с плохим УЗ-окном, выполнить исследование во время операции. При ультразвуковой визуализации в полости ЛП выявляют образование дольчатой или кистозной структуры, связанное со стенкой ЛП [10, 26]. Дифференциальный диагноз следует проводить с миксомой, эхинококкозом, тромбом ЛП, внешней компрессией ЛП за счет неопластических процессов или перикардальных кист [7, 10]. Возможности ЭхоКГ и ЧП-ЭхоКГ ограничены с точки зрения характеристики

структуры и плотности выявленного образования [25, 30]. Предшествующее оперативное вмешательство, наличие данных ЭхоКГ до операции, как это было в представленном нами случае, позволяет заподозрить ИГЛП. При развитии спонтанной ИГЛП проводить дифференциальный диагноз значительно сложнее [7, 10]. МСКТ высокого разрешения с контрастным усилением помогает уточнить характер образования и поставить диагноз [7]. Однако наиболее точную характеристику анатомических и тканевых деталей дает МРТ, при этом в некоторых случаях (в том числе в нашем) достаточно выполнения исследования без введения контрастного препарата. В сложных ситуациях, особенно при необходимости дифференциации внутрипредсердной гематомы и опухоли предсердия, дополнительную информацию дает выполнение МРТ с гадолинием [10, 25]. Дифференциальный диагноз между ИГЛП и тромбозом полости ЛП в большинстве случаев не вызывает сомнений при проведении ЭхоКГ, поскольку ИГЛП выглядит как инкапсулированное образование. Тем не менее описаны случаи, когда по данным ЧП-ЭхоКГ отличить ИГЛП от тромба ЛП не представлялось возможным [25]. Диагноз ИГЛП был установлен с помощью МРТ. МСКТ в данной ситуации была менее информативна, чем МРТ. Выявленное при МСКТ образование по плотности имело 60 единиц Хаунсфилда, что могло соответствовать как тромботическим массам, так и крови [25]. МРТ обладает возможностью более точной тканевой характеристики выявленных образований.

Кроме того, МСКТ и МРТ при подозрении на острое внутрисердечное кровотоечение представляются более безопасными методиками, чем ЧП-ЭхоКГ [25].

В литературе представлены случаи спонтанной ИГЛП, когда правильный диагноз был поставлен только после успешного хирургического лечения по поводу образования ЛП [22, 23]. В одном из них решение о выполнении

хирургической операции было принято после проведения ЭхоКГ. Женщина 52 лет без предшествующего анамнеза кардиоторакальной хирургии и травмы груди была госпитализирована с прогрессирующей одышкой и болями в грудной клетке. При проведении рентгенологического исследования грудной клетки был выявлен венозный застой, а по данным ЭхоКГ – округлое, несколько подвижное образование, занимающее почти всю полость ЛП, и признаки легочной гипертензии. Предполагался диагноз опухоли или тромбоза ЛП. Была выполнена немедленная операция. Патогистологическое исследование выявило несвежую субэндокардиальную гематому с папиллярной эндотелиальной гиперплазией [22]. В другом случае больной со спонтанной ИГЛП до операции были выполнены все визуализирующие методики, включая МРТ с гадолинием. Однако наиболее вероятным представлялся диагноз опухоли сердца. Диагноз ИГЛП был поставлен только во время проведения оперативного лечения [23].

Четких, доказательно обоснованных рекомендаций по лечению диссекции ЛП и ИГЛП нет. Решения о необходимости проведения операции принимаются индивидуально. Согласно обзору литературы S. Fukuhara и соавторов 2015 года, большинство представленных больных с диссекцией ЛП подверглось хирургическому лечению [1]. Немедленная хирургическая коррекция показана всем пациентам с признаками гемодинамической нестабильности. Консервативную тактику ведения рекомендуют выбирать у больных со стабильной гемодинамикой, ламинарным потоком в легочных венах и отсутствием нарушений работы МК по данным ЭхоКГ и ЧП-ЭхоКГ [1]. В то же время в литературе представлено немало примеров успешного консервативного ведения со стабилизацией состояния и постепенным разрешением ИГЛП даже у больных с гемодинамическими нарушениями, в том числе и после проведения ЧКВ [29, 31]. Учитывая высокий риск операции

у коморбидного больного, двойную дезагрегантную терапию, мы тоже отказались от хирургического лечения, несмотря на сдавление левой нижней легочной вены и острую НК. Состояние пациента стабилизировалось на фоне консервативной терапии, ИГЛП регрессировала.

Большинство больных с ИГЛП нуждаются в антитромботической терапии по поводу ИБС, проведении ЧКВ, фибрилляции предсердий и т.д. Важным вопросом тактики ведения этих пациентов является целесообразность отмены антикоагулянтной и дезагрегантной терапии. В ряде случаев при консервативном ведении больных с ИГЛП антитромботическая терапия полностью отменялась на некоторое время, несмотря на проведенное только что ЧКВ (до 15 дней) [29]. У представленного пациента мы не прерывали двойную дезагрегантную терапию, и, несмотря на это, постепенно наблюдалось уменьшение ИГЛП в размерах. Однако при развитии пароксизма трепетания предсердий мы воздержались от назначения антикоагулянтов, учитывая необходимость продолжения дезагрегантной терапии.

На первый взгляд, больным с ИГЛП необходима отмена антикоагулянтов. При развитии интраоперационной диссекции ЛП, не сопровождающейся гемодинамической нестабильностью, рекомендуется консервативная лечебная тактика с прекращением терапии антикоагулянтами [1]. Тем не менее в литературе представлены примеры успешного консервативного ведения больных с ИГЛП, мерцательной аритмией и высоким риском тромбоземболических осложнений на фоне непрерывной терапии антикоагулянтами. D. Vruogger и соавторы в 2011 году описали случай образования ИГЛП после проведения операции на МК у 76-летней женщины с персистирующей фибрилляцией предсердий и ишемическим инсультом в анамнезе. Была выбрана консервативная тактика ведения. Через 24 часа после операции на МК начата терапия гепарином в/в с дальнейшим

переходом на варфарин [26]. Увеличения ИГЛП в размерах не наблюдалось, и через три месяца она полностью регрессировала. В 2016 году корейские врачи представили 51-летнюю больную с фибрилляцией предсердий и ИГЛП после РЧА устьев легочных вен. Пациентке была продолжена терапия дабигатраном в дозе 110 мг два раза в день. Через 8 дней гематома значительно уменьшилась в размерах, а к 50-му дню наблюдалось практически полное ее разрешение [31].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ИГЛП – редкая, но потенциально опасная патология, которая может привести к окклюзии полости ЛП с гемодинамической нестабильностью.

Рутинное использование ЧП-ЭхоКГ при проведении операций на клапанах сердца и ЭхоКГ в динамике при малоинвазивных вмешательствах позволяет вовремя поставить диагноз и не пропустить это осложнение у бессимптомных пациентов. Своевременная диагностика ИГЛП и оценка параметров гемодинамики дает возможность выбрать правильную лечебную тактику и во многих случаях избежать хирургического лечения. При стабильном состоянии больного и отсутствии увеличения размеров ИГЛП возможна консервативная тактика ведения.

Поступила / Received 18.10.2019

Отрецензирована / Review 07.11.2019

Принята в печать / Accepted 20.11.2019

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Fukuhara S., Dimitrova K.R., Geller Ch.M., Hoffman D.M., Tranbaugh R.F. Left atrial dissection: an almost unknown entity. *Interactive Cardio Vascular and Thoracic Surgery*. 2015;20(1):96–100. doi: 10.1093/icvts/ivu317.
2. Gallego P., Oliver J.M., González A., Domínguez F.J., Sanchez-Recalde A., Mesa J.M. Left atrial dissection: pathogenesis, clinical course, and transesophagealechocardiographic recognition. *J Am Soc Echocardiogr*. 2001;14(8):813–820. doi: 10.1067/mje.2001.113366.
3. Martínez-Selle's M., García-Fernández M.A., Moreno M., Bermejo J., Delcán J.L. Echocardiographic features of left atrial dissection. *Eur J Echocardiogr*. 2000;1(2):147–150. doi: 10.1053/euje.2000.0020.
4. Stassano P., Musumeci A., Di Tommaso L., Pepino P. Left atrial dissection: a multifaceted complication. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2006;132(1):152–153. doi: 10.1016/j.jtcvs.2006.03.018.
5. Fernando R.J., Zhou E., Patel P.A., Garner C., Feinman J.W., Ha B. et al. Perioperative management of left atrial dissection after mitral valve repair: navigating the challenges and conundrums with a rare complication. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2019;33(7):2046–2052. doi: 10.1053/j.jvca.2019.02.049.
6. Lavorgna A., Villani C., Fabiani D., Napoletano C. A Rare Case of Left Subacute Atrial Dissection: Multimodality Imaging Approach. *J Cardiovasc Echogr*. 2019;29(1):26–28. doi: 10.4103/jcecho.jcecho_52_18.
7. Bautista-Hernandez V., Velasco C., Fernandez L. et al. Spontaneous left atrial hematoma mimicking an acute aortic syndrome. *Circulation*. 2012;125(13):1710–1712. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.059519.
8. Fukuhara S., Dimitrova K.R., Geller C.M., Hoffman D.M., Ko W., Tranbaugh R.F. Left atrial dissection: etiology and treatment. *Ann Thorac Surg*. 2013;95(5):1557–1562. doi: 10.1016/j.athoracsur.2012.12.041.
9. Jothidasan A., Attaran S., Hunter D., de Souza A.C. Management of left atrial intramural hematoma after percutaneous intervention. *Ann Thorac Surg*. 2014;97(6):2196–2197. doi: 10.1016/j.athoracsur.2013.08.025.
10. Alvarez J., Rubio A., Mora Md., Fernández Madero G., Vivancos R., Malpartida F. Diagnosis by magnetic resonance imaging of a case of intramural left atrial hematoma. *Rev Esp Cardiol*. 2002;55(8):872–874. doi: 10.1016/s0300-8932(02) 76718-3.
11. Cresce G.D., Peluso D., Panfilì M., Favaro A., Cannarella A., Picichè M., Salvador L. Left atrial wall hematoma as a consequence of percutaneous coronary angioplasty. *Ann Thorac Surg*. 2012;93(3):57–59. doi: 10.1016/j.athoracsur.2011.09.051.
12. Rowe S.K., Porter C.B. Atrial septal hematoma: two-dimensional echocardiographic findings after blunt chest trauma. *Am Heart J*. 1987;114(3):650–652. doi: 10.1016/0002-8703(87) 90766-6.
13. Trappe H.J., Daniel W.G., Hetzer R., Döhring W., Lichtlen P.R. Intramural right atrial hematoma following coronary artery bypass surgery. *Am Heart J*. 1985;109(4):917–918. doi: 10.1016/0002-8703(85) 90664-7.

14. Hassan F., Patel A., Reddy V.M., Nawaytou H. Postablation right atrial dissection in Ebstein's anomaly. *CASE (Phila)*. 2018;2(1):16–19. doi: 10.1016/j.case.2017.08.004.
15. Marchandot B., Levy F., Santelmo N., Mertes P.M., Morel O. Intramural atrial hematoma complicating transesophageal echocardiography during cardiac arrest. *Heart Lung*. 2018;47(3):248–249. doi: 10.1016/j.hrtlng.2018.01.006.
16. Ninomiya M., Takamoto S., Kotsuka Y., Ohtsuka T. Left atrial dissection after double valve replacement. *Ann Thorac Surg*. 2003;75(2):584–586. doi: 10.1016/s0003-4975(02) 04301-1.
17. Watanabe K., Miguel B., Kemeny J.L., Citron B., Camilleri L.F. Spontaneous intramural left atrial hematoma associated with systemic amyloidosis. *Ann Thorac Surg*. 2001;72(6):2132–2134. doi: 10.1016/s0003-4975(01) 02653-4.
18. Edibam C., Playford D., Texler M., Edwards M. Isolated left atrial amyloidosis: acute premitral stenosis secondary to spontaneous intramural left atrial hemorrhagic dissection. *J Am Soc Echocardiogr*. 2006;19(7):938.e1–4. doi: 10.1016/j.echo.2006.01.028.
19. Kovacic J.C., Horton M.D., Campbell T.J., Wilson S.H. Left atrial hematoma complicating inferior myocardial infarction. *J Am Soc Echocardiogr*. 2004;17(11):1201–1203. doi: 10.1016/j.echo.2004.06.003.
20. Gual-Capllonch F., Arce J., Serés L., Vallejo N., Ferrer E., Fernández C. et al. Left atrial intramural hematoma associated with mitral annular calcification. *Eur J Echocardiogr*. 2010;11(5):E18. doi: 10.1093/ejecho-card/jep210.
21. Schecter S.O., Fyfe B., Pou R., Goldman M.E. Intramural left atrial hematoma complicating mitral annular calcification. *Am Heart J*. 1996;132(2 Pt 1):455–457. doi: 10.1016/s0002-8703(96) 90448-2.
22. Kawaida K., Moriyama Y., Fukumoto Y., Ueno T. Spontaneous round-shaped left atrial hematoma. *Int J Angiol*. 2016;25(05):e145–e146. doi: 10.1055/s-0035-1558428.
23. Lombardo A., Luciani N., Rizzello V. et al. Spontaneous left atrial dissection and hematoma mimicking a cardiac tumor. *Circulation*. 2006;114(7):249–250. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.616268.
24. Aoyagi S., Fukunaga S., Kosuga T., Akashi H. Left atrial intramural hematoma after resection of myxoma: Report of a case. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;17(4):411–414. doi: 10.5761/atcs.cr.10.01582.
25. Lee H.S., Kim H.K., Park E.A., Kim K.H., Kim Y.J., Sohn D.W. Left Atrial Intramural Hematoma after Removal of Atrial Myxoma: Cardiac Magnetic Resonance in the Differential Diagnosis of Intra-Cardiac Mass. *Journal of cardiovascular ultrasound*. 2014;22(4):205–208. doi: 10.4250/jcu.2014.22.4.205.
26. Bruegger D., Sadoni S., Primaychenko M. et al. Conservative treatment of left atrial intramural hematoma after left atrial thrombus resection and concomitant mitral valve replacement – case report. *Journal of Cardiothoracic Surgery*. 2011;6:50. doi: 10.1186/1749-8090-6-50.
27. Aboukhoudir F., Barnay P., Miramont V. et al. Delayed formation of a massive atrial hematoma after coronary intervention manifesting with an isolated cough: multimodality imaging and outcome. *Can J Cardiol*. 2017;33(12):1736. doi: 10.1016/j.cjca.2017.08.003.
28. Solzbach U., Beuter M., Haas H. Left atrial intramural hematoma after percutaneous coronary intervention. *Int J Cardiol*. 2010;141(2):e37 – e38. doi: 10.1016/j.ijcard.2008.11.145.
29. Tavano D., Carlino M., Pisani M., Colombo A. Conservative Treatment of a Left Atrial Hematoma and a Localized Tamponade Occurring During Treatment of Coronary Total Occlusion. *Circulation*. 2007;115(22):e603–e606. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.628719.
30. Fernández-Golfín C., Jiménez Lopez-Guarch C., López Gude M.J. Left atrial wall dissection after mitral valve surgery: assessment with cardiac magnetic resonance. *Magn Reson Imaging*. 2011;29(4):584–585. doi: 10.1016/j.mri.2010.10.014.
31. Moradi B., Oraii S., Roshanali F. et al. Conservative Management of Left Atrial Intramural Hematoma after Catheter Ablation. *Korean Circ J*. 2016;46(4):580–583. doi: 10.4070/kcj.2016.46.4.580.

Информация об авторах:

Сухинина Татьяна Сергеевна, к.м.н., научный сотрудник отдела неотложной кардиологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 121552, Россия, Москва, 3-я Черепковская, д. 15А; ORCID: 0000-0002-5509-6623; e-mail: sukhinina.t@mail.ru

Шахнович Роман Михайлович, д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела неотложной кардиологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 121552, Россия, Москва, 3-я Черепковская, д. 15А; ORCID: 0000-0003-3248-0224; e-mail: shakhnovich@mail.ru

Певзнер Вольфович Дмитрий, к.м.н., заведующий ПРИТ отдела неотложной кардиологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 121552, Россия, Москва, 3-я Черепковская, д. 15А; ORCID: 0000-0002-5290-0065; e-mail: pevzner@mail.ru

Веселова Татьяна Николаевна, д.м.н., старший научный сотрудник отдела томографии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 121552, Россия, Москва, 3-я Черепковская, д. 15А; ORCID: 0000–0001-8319-3714; be-mail: tnikveselova@gmail.com

Жукова Наталья Семеновна к.м.н., старший научный сотрудник отдела неотложной кардиологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 121552, Россия, Москва, 3-я Черепковская, д. 15А; ORCID: 0000–0002-3547-4527; e-mail: cardionat@gmail.com

Меркулова Ирина Николаевна, д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела неотложной кардиологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 121552, Россия, Москва, 3-я Черепковская, д. 15А; ORCID: 0000–0003-3577-712X; e-mail: irina_merkulova@list.ru

Шитов Виктор Николаевич, младший научный сотрудник отдела ультразвуковых методов исследований, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 121552, Россия, Москва, 3-я Черепковская, д. 15А; ORCID: 0000–0002-8878-7340; e-mail: vik.schitov@yandex.ru

Стукалова Ольга Владимировна, к.м.н., старший научный сотрудник отдела томографии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 121552, Россия, Москва, 3-я Черепковская, д. 15А; ORCID: 0000–0001-8377-2388; e-mail: olgastukalova@mail.ru

Мионов Всеволод Михайлович, к.м.н., врач по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению отдела рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 121552, Россия, Москва, 3-я Черепковская, д. 15А; ORCID: 0000–0002-2323-4059; e-mail: mironovangio@yandex.ru

Тернов Сергей Константинович, д.м.н., профессор, академик РАН, руководитель отдела томографии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 121552, Россия, Москва, 3-я Черепковская, д. 15А; ORCID: 0000–0003-4374-1063; e-mail: prof_ternovoy@list.ru

Староверов Игорь Иванович, д.м.н., профессор, руководитель отдела неотложной кардиологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 121552, Россия, Москва, 3-я Черепковская, д. 15А; ORCID: 0000–0002-0049-6101; e-mail: i-staroverov@yandex.ru

Information about the authors:

Tat'yana S. Sukhinina, Cand. of Sci. (Med.), Researcher, Acute Cardiac Care Unit, Federal state budget organization «National medical research center of cardiology» of the Ministry of healthcare of the Russian Federation; 15A, 3rd Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia; ORCID: 0000–0002-5509-6623; e-mail: sukhinina.t@mail.ru

Roman M. Shakhnovich, Dr. of Sci. (Med.), Lead Researcher, Acute Cardiac Care Unit, Federal state budget organization «National medical research center of cardiology» of the Ministry of healthcare of the Russian Federation; 15A, 3rd Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia; ORCID: 0000–0003-3248-0224; e-mail: shakhnovich@mail.ru

Dmitriy V. Pevzner, Cand. of Sci. (Med.), Head of Resuscitation and Intensive Care Ward, Acute Cardiac Care Unit, Federal state budget organization «National medical research center of cardiology» of the Ministry of healthcare of the Russian Federation; 15A, 3rd Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia; ORCID: 0000–0002-5290-0065; e-mail: pevzner@mail.ru

Tat'yana N. Veselova, Dr. of Sci. (Med.), Senior Researcher, Tomography Department, Federal state budget organization «National medical research center of cardiology» of the Ministry of healthcare of the Russian Federation; 15A, 3rd Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia; ORCID: 0000–0001-8319-3714; be-mail: tnikveselova@gmail.com

Natal'ya S. Zhukova, Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher Acute Cardiac Care Unit, Federal state budget organization «National medical research center of cardiology» of the Ministry of healthcare of the Russian Federation; 15A, 3rd Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia; ORCID: 0000–0002-3547-4527; e-mail: cardionat@gmail.com

Irina N. Merkulova, Dr. of Sci. (Med.), Lead Researcher, Acute Cardiac Care Unit, Federal state budget organization «National medical research center of cardiology» of the Ministry of healthcare of the Russian Federation; 15A, 3rd Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia; ORCID: 0000–0003-3577-712X; e-mail: irina_merkulova@list.ru

Viktor N. Shitov, Junior Researcher, Department of Ultrasound Research Methods, Federal state budget organization «National medical research center of cardiology» of the Ministry of healthcare of the Russian Federation; 15A, 3rd Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia; ORCID: 0000–0002-8878-7340; e-mail: vik.schitov@yandex.ru

Ol'ga V. Stukalova, Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher Tomography Department, Federal state budget organization «National medical research center of cardiology» of the Ministry of healthcare of the Russian Federation; 15A, 3rd Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia; ORCID: 0000–0001-8377-2388; e-mail: olgastukalova@mail.ru

Vsevolod M. Mironov, Cand. of Sci. (Med.), Doctor in Endovascular Diagnosis and Treatment, Department of Endovascular Diagnostic and Treatment Methods, Federal state budget organization «National medical research center of cardiology» of the Ministry of healthcare of the Russian Federation; 15A, 3rd Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia; ORCID: 0000–0002-2323-4059; e-mail: mironovangio@yandex.ru

Sergey K. Ternovoy, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Academician of RAS, Head of Tomography Department, Federal state budget organization «National medical research center of cardiology» of the Ministry of healthcare of the Russian Federation; 15A, 3rd Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia; ORCID: 0000–0003-4374-1063; e-mail: prof_ternovoy@list.ru

Igor' I. Staroverov, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Acute Cardiac Care Unit, Federal state budget organization «National medical research center of cardiology» of the Ministry of healthcare of the Russian Federation; 15A, 3rd Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia; ORCID: 0000–0002-0049-6101; e-mail: i-staroverov@yandex.ru

ХРЕСТОМАТИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО КАЧЕСТВА

СПРАВОЧНИК
И УЧЕБНОЕ ПОСОБИЕ

Концептуальное изложение системы качества на каждом из этапов «жизненного цикла» лекарственных препаратов: GLP – надлежащей лабораторной практики, GCP – надлежащей клинической практики, GMP – надлежащей производственной практики, GDP – надлежащей практики дистрибуции, GSP – надлежащей практики хранения лекарственных средств, GPP – надлежащей аптечной практики.

The Merck Manual РУКОВОДСТВО ПО МЕДИЦИНЕ

19-Е ИЗДАНИЕ

Старейшее и наиболее авторитетное мировое руководство по клинической медицине. Переводное издание-справочник содержит информацию по всем разделам медицины, включая необходимые для практикующего врача знания о диагностике и подходах к лечению заболеваний.

ФАРМАКОПЕЙНЫЕ СТАТЬИ

ВЫДЕРЖКИ ИЗ ФАРМАКОПЕИ США
(USP38-NF33)

Фармакопейные статьи и общие Фармакопейные статьи на препараты, входящие в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения (ЖНВЛП).

В ПОМОЩЬ ФАРМСПЕЦИАЛИСТУ

С НАМИ ВЫ УСПЕШНЕЕ!



www.remedium.ru

105005 Москва,
наб. Академика Туполева, дом 15, корп. 2
Тел.: 8 495 780 3425
remedium@remedium.ru



РЕМЕДИУМ
группа



Оценка эффективности и безопасности пероральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий в проспективном наблюдении

М.В. Хруслов[✉], e-mail: khruslov@mail.ru

М.А. Карпенко

Т.В. Вавилова

Т.А. Барбашина

А.С. Сорокина

Е.В. Ковалева

Д.В. Елисеева

Н.В. Васильева

Л.В. Сафронова

И.В. Пономарева

В.С. Кучеренко

Курская областная клиническая больница; 305007, Россия, Курск, ул. Сумская, д. 45а

Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

Курский государственный медицинский университет; 305041, Россия, Курск, ул. К. Маркса, д. 3

Курская городская поликлиника № 7; 305047, Россия, Курск, ул. Заводская, д. 25

Резюме

ЦЕЛЬ. Оценить эффективность и безопасность терапии варфарином при использовании клинико-лабораторной модели централизованного мониторинга международного нормализованного отношения и прямыми оральными антикоагулянтами у пациентов с фибрилляцией предсердий в условиях реальной клинической практики.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ. В ходе неинтервенционного проспективного исследования наблюдались 661 пациент с фибрилляцией предсердий старше 18 лет и с клиренсом креатинина не менее 50 мл/мин, получавшие варфарин ($n = 120$), ривароксабан ($n = 112$), дабигатран ($n = 106$) и апиксабан ($n = 98$). Пациенты, принимавшие варфарин, наблюдались в условиях централизованного мониторинга международного нормализованного отношения (МНО). Сформированные четыре группы пациентов были сопоставимы по возрасту, сопутствующим заболеваниям, рискам тромбозов и геморрагических осложнений. Срок наблюдения составил 2 года от момента назначения препарата. В качестве конечных точек наблюдения рассматривали тромбозы, большие кровотечения и смерть по любой причине.

РЕЗУЛЬТАТЫ. В ходе наблюдения и использования клинико-лабораторной модели централизованного мониторинга МНО для варфарина достигнуто среднее время нахождения пациентов в терапевтическом целевом интервале 69,4%. Сравнение клинических результатов не показало статистически значимых отличий в исследованных группах по частоте ТЭО и некоторое преимущество в группе принимающих варфарин по количеству больших кровотечений – 0,9% против 3,6% принимающих ривароксабан и 3,8% принимающих дабигатран ($p = 0,044$ и $p = 0,035$ соответственно) без статистической значимости для апиксабана.

ВЫВОД. Соотношение эффективности и безопасности терапии варфарином может с успехом поддерживаться на удовлетворительном уровне с помощью системы централизованного мониторинга международного нормализованного отношения, которая позволяет получать сопоставимые результаты лечения варфарином и прямыми ингибиторами факторов свертывания крови в реальной клинической практике.

Ключевые слова: системы централизованного мониторинга МНО, варфарин, фибрилляция предсердий, пероральные антикоагулянты, время в терапевтическом диапазоне, кровотечения

Для цитирования: Хруслов М.В., Карпенко М.А., Вавилова Т.В., Барбашина Т.А., Сорокина А.С., Ковалева Е.В. и др. Оценка эффективности и безопасности пероральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий в проспективном наблюдении. *Атеротромбоз*. 2019;(2):94-102. doi: 10.21518/2307-1109-2019-2-94-102

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Evaluation of efficacy and safety of oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation in prospective follow-up

Maksim V. Khruslov[✉], e-mail: khruslov@mail.ru

Mikhail A. Karpenko

Tat'yana V. Vavilova

Tat'yana A. Barbashina

Anna S. Sorokina

Elena V. Kovaleva

Dar'ya V. Eliseeva

Natal'ya V. Vasiliev

Lyudmila V. Safronova

Irina V. Ponomareva

Vladimir S. Kucherenko

Kursk Regional Clinical Hospital; 45a Sumsкая St., Kursk, 305007, Russia

V.A. Almazov National Medical Research Center; 2, Akkuratova St., St. Petersburg, 197341, Russia

Kursk State Medical University; 3, Marxa St., Kursk, 305041, Russia

Kursk City Polyclinic No. 7; 25, Zavodskaya St, Kursk, 305047, Russia

Abstract

PURPOSE. To evaluate the effectiveness and safety of warfarin therapy using a clinical laboratory model of centralized monitoring of international normalized relationships, and direct oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation in real clinical practice.

MATERIAL AND METHODS. In a non-interactive prospective study, 661 atrial fibrillation patients were prescribed oral anticoagulants to prevent cardioembolic complications. The study included patients older than 18 years of age, with creatinine clearance at least 50 ml/min. Patients were divided into 4 groups: 1 group of 120 people who took warfarin was observed in the conditions of centralized monitoring the international normalized ratio (INR), group 2 – 112 people – was taking Rivaroxaban, group 3 – 106 people – was taking Dabigatran, group 4 – 98 people took Apixaban. Formed 4 groups of patients were comparable in age, concomitant diseases, risks of thromboembolic and hemorrhagic complications. The follow-up period was 2 years from the date of prescribing.

RESULTS. In patients who were observed in the clinical laboratory model of centralized monitoring of INR, the TTR was 69.4%. The groups did not differ in the number of thromboembolic complications ($p > 0.05$). Warfarin had an advantage in the amount of large bleeding - 0.9% versus 3.6% taking rivaroxaban and 3.8% taking dabigatran ($p = 0.044$ and $p = 0.035$, respectively) without statistical significance for apixaban.

CONCLUSION. The ratio of efficacy and safety of warfarin therapy can be successfully maintained at a satisfactory level using a centralized monitoring system of international normalized relationships. It allows you to get comparable treatment results with warfarin and direct inhibitors of blood coagulation factors in real clinical practice.

Key words: centralized monitoring system of INR, warfarin, atrial fibrillation, oral anticoagulants

For citation: Khruslov M.V., Karpenko M.A., Vavilova T.V., Barbashina T.A., Sorokina A.S., Kovaleva E.V. et al. Evaluation of efficacy and safety of oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation in prospective follow-up. *Aterotromboz = Atherothrombosis* 2019;(2):94-102. (In Russ.) doi: 10.21518/2307-1109-2019-2-94-102

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

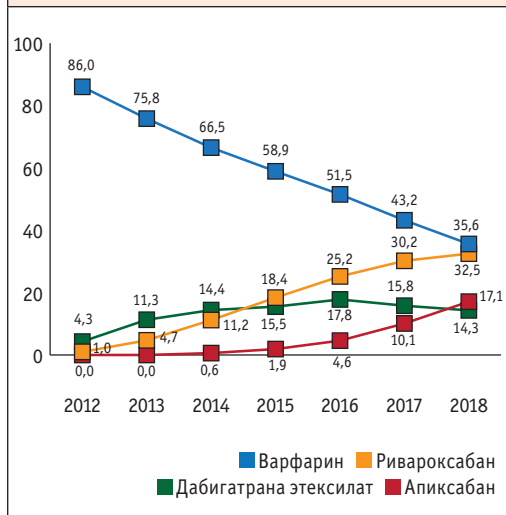
ВВЕДЕНИЕ

Снижение риска развития тромбоемболических осложнений с применением антикоагулянтной терапии является одной из основных концепций в лечении фибрилляции предсердий (ФП) [1]. В последние годы традиционно используемые антагонисты

витамина К (варфарин) заменяются прямыми оральными антикоагулянтами (ПОАК) для профилактики кардиогенных тромбоемболических осложнений. Так, по данным маркетингового агентства DSM Group, объем реализации прямых антикоагулянтов в 2018 г. составил 15,5 млрд руб., что на 49,1% больше,

РИСУНОК. Динамика долей (в натуральном выражении) четырех основных пероральных антикоагулянтов, 2012–2018 гг., % [2]

FIGURE. The dynamics of the shares (in kind) of 4 major oral anticoagulants, 2012–2018, % [2]



чем годом ранее¹. Суммарно доля ПОАК среди оральных антикоагулянтов в 2018 г. составила 97,3% в деньгах (за счет более высокой стоимости) и 63,9% в упаковках. На рисунке видно, что сегмент ПОАК продолжает расти за счет переключения на их использование с антагонистов витамина К – варфарина.

Быстрому распространению ПОАК способствует ряд их преимуществ перед варфарином: предсказуемость эффекта, отсутствие необходимости регулярного лабораторного мониторинга, отсутствие влияния пищи и меньшее количество взаимодействий с другими лекарственными препаратами [2]. В проведенных рандомизированных исследованиях они доказали как минимум не меньшую, а для некоторых препаратов и большую

эффективность при аналогичной или лучшей безопасности в сравнении со стандартной терапией варфарином [3]. Однако появление оральных антикоагулянтов прямого действия наряду с возможностью индивидуализации лечения поставило практикующих врачей перед проблемой выбора оптимального варианта терапии на основании всех особенностей заболевания и обстоятельств жизни конкретного пациента [4]. С этой точки зрения исключительно актуален анализ результатов использования ПОАК и его сравнение с применением варфарина в реальной клинической практике у разных групп больных в условиях отдельных субъектов Российской Федерации.

Цель исследования: оценить эффективность и безопасность терапии варфарином при использовании клиничко-лабораторной модели централизованного мониторинга международного нормализованного отношения и прямыми оральными антикоагулянтами у пациентов с фибрилляцией предсердий в условиях реальной клинической практики.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Было проведено неинтервенционное проспективное исследование, в ходе которого осуществлялось наблюдение за 661 пациентом с неклапанной ФП, проживающим на территории Курской области. Всем пациентам на амбулаторном этапе были назначены оральные антикоагулянты для профилактики кардиоэмболических осложнений. В исследование включали пациентов старше 18 лет, имеющих клиренс креатинина не менее 50 мл/мин и не получающих дополнительную антиагрегантную терапию в течение наблюдения. В исследование не включали лиц с ограничениями в общении вследствие когнитивных нарушений.

В зависимости от вида принимаемых оральных антикоагулянтов все пациенты были разделены на четыре сопоставимые группы.

¹ Защита от тромба: обзор продаж пероральных антикоагулянтов в 2018 году. Режим доступа: <https://dsm.ru/news/602/>

ТАБЛИЦА 1. Сравнительная характеристика групп пациентов, включенных в исследование
TABLE 1. Comparison characteristics of the patient groups included in the study

Признак		Варфарин (n = 345)	Ривароксабан (n = 112)	Дабигатран (n = 106)	Апиксабан (n = 98)
Возраст, лет		65,5 ± 8,6	67,1 ± 7,7	64,4 ± 6,3	68,2 ± 8,3
Шкала CHA2DS2VASc		3,7 ± 1,1	3,3 ± 1,0	3,4 ± 1,1	3,6 ± 0,7
Риск кровотечений по шкале HAS-BLED		1,3 ± 0,4	1,2 ± 0,3	1,2 ± 0,6	1,5 ± 0,5
Сопутствующая патология	Артериальная гипертензия, количество пациентов (%)	247 (71,6%)	71 (63,4%)	65 (61,3%)	68 (69,3%)
	Сахарный диабет, количество пациентов (%)	54 (15,6%)	13 (11,6%)	10 (9,4%)	13 (13,3%)
	Хроническая сердечная недостаточность, количество пациентов (%)	74 (21,4%)	18 (16,1%)	16 (15,1%)	19 (19,4%)
	Инфаркт миокарда в анамнезе, количество пациентов (%)	34 (9,8%)	13 (11,6%)	9 (8,5%)	14 (14,3%)
	ОНМК в анамнезе, количество пациентов (%)	38 (11,0%)	16 (14,3%)	13 (12,3%)	14 (14,3%)

1 группа – 120 человек, которые принимали варфарин и наблюдались в условиях централизованного мониторинга международного нормализованного отношения (МНО), функционирующего в рамках программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи. Система централизованного мониторинга МНО является новой клинико-лабораторной моделью, основанной на методах персонализированной медицины и инновационных технологиях, и представляет собой совместную работу амбулаторно-поликлинических учреждений, единого лабораторного центра по определению МНО, врачей-специалистов и специализированного программного комплекса.

2 группа – 112 человек – принимали ривароксабан 20 мг 1 раз в сутки.

3 группа – 106 человек – принимали дабигатран в дозе 150 мг 2 раза.

4 группа – 98 человек – принимали апиксабан в дозе 5 мг 2 раза.

Сведения о пациентах, принимающих ПОАК, получали на основании информации, полученной с помощью анкетирования

лечащих врачей-кардиологов амбулаторно-поликлинических учреждений.

Срок наблюдения составил 2 года от момента назначения препаратов.

Ежеквартально с пациентами проводили телефонное интервью для выявления тромбозных и/или геморрагических осложнений, оценки приверженности назначенной терапии. Дополнительно у пациентов первой группы оценивали время нахождения МНО в терапевтическом диапазоне. Кроме того, учитывалась летальность от всех причин.

Сравнительная характеристика разных групп пациентов представлена в *таблице 1*.

Сформированные группы были сопоставимы по возрасту, сопутствующим заболеваниям, рискам тромбозных и геморрагических осложнений.

Анализ полученных данных проводился при помощи программы прикладного статистического анализа STATISTICA for Windows (версия 10). Клинические и лабораторные характеристики представлены с помощью методов описательной статистики (медиана, минимальные и максимальные значения,

доли в процентах). Различия признавали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В реальной клинической практике субъекта Российской Федерации профилактика кардиоэмболических осложнений у больных с ФП проводится с использованием пероральных антикоагулянтов из различных фармакологических групп.

Пациенты, принимавшие варфарин (первая группа), поддерживали среднее время нахождения МНО в рамках системы централизованного мониторинга МНО на уровне 69,4%, что обеспечило хороший уровень эффективности и безопасности лечения.

Указано, что во всех группах, обследованных за 2 года наблюдения, имели место нежелательные события, встречающиеся с определенной частотой (табл. 2).

Статистически значимых отличий по количеству кардиоэмболических осложнений, летальных исходов между группами зарегистрировано не было. Прием ривароксабана

и дабигатрана был ассоциирован с большей частотой развития больших кровотечений ($p = 0,044$ и $p = 0,035$, соответственно). При сравнении между собой показателей эффективности и безопасности терапии в группах пациентов, принимавших различные ПОАК, статистически значимых отличий выявлено не было ($p > 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Многочисленные рандомизированные исследования наглядно доказали, что прямые оральные антикоагулянты позволяют эффективно и относительно безопасно предупреждать тромбоемболические осложнения у пациентов с фибрилляцией предсердий. Препараты прямого воздействия на активированный фактор X свертывания крови (фактор Xa) и тромбин (фактор IIa) включены в качестве препаратов первой линии в отечественные и зарубежные рекомендации по лечению фибрилляции предсердий для предупреждения кардиоэмболических осложнений [5, 6]. Тем не менее распространенность применения варфарина остается

ТАБЛИЦА 2. Частота встречаемости нежелательных событий
TABLE 2. Frequency of adverse events

Признак количество пациентов (%)		Варфарин (n = 345)	Ривароксабан (n = 112)	Дабигатран (n = 106)	Апиксабан (n = 98)
Частота инсультов (системных эмболий)		5 (1,4%)	1 (0,9%)	–	–
Летальный исход, причиной которого был инсульт		–	–	–	–
Частота больших кровотечений, потребовавших госпитализацию	Гематурия	1 (0,29%)	1 (0,9%)	2 (1,9%)	1 (1%)
	Кровотечения из ЖКТ	2 (0,58%)	2 (1,8%)	1 (0,9%)	–
	Внутричерепные кровотечения	–	–	1 (0,9%)	–
	Маточное кровотечение	–	1 (0,9%)	–	–
Общее количество больших кровотечений		3 (0,87%)	4 (3,6%)*	4 (3,8%)**	1 (1,0%)
Летальность по другим причинам		2 (1-ОИМ, 1-причина неизвестна)	1 (ОИМ)	1 (ОИМ)	–

* $p = 0,044$ – группа ривароксабана по сравнению с варфарином;

** $p = 0,035$ – группа дабигатрана по сравнению с варфарином.

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

высокой и составляет примерно 50% всей антикоагулянтной терапии, варьируя в разных странах. Причины сохранения варфарина как препарата выбора кроется в безальтернативности данного средства в некоторых клинических ситуациях (механические искусственные клапаны сердца, дети, тяжелые формы почечной недостаточности при наличии показаний для такой терапии) и в сниженной приверженности терапии пациентов, принимающих ПОАК, из-за экономических проблем [7]. Все это диктует необходимость совершенствования моделей организации применения варфарина и его контроля с использованием пациент-ориентированных технологий. Безопасность и эффективность терапии варфарином определяется временем сохранения МНО в терапевтическом интервале, которое составило в рандомизированных клинических исследованиях сравнения с ПОАК примерно 65% [8]. Ранее было определено, что повышение времени нахождения пациента в терапевтическом интервале снижает количество тромboэмболических и геморрагических осложнений [9].

Проведенное исследование показало, что улучшение организации наблюдения за пациентами, получающими варфарин, в рамках клинко-лабораторной модели централизованного мониторинга демонстрирует эффективность и безопасность, сопоставимые и даже улучшенные по количеству больших кровотечений с результатами при использовании ПОАК. Система централизованного мониторинга представляет собой новую клинко-лабораторную модель дистанционного взаимодействия пациента и врача-специалиста с измерением лабораторного показателя в единственной централизованной

лаборатории. Последнее обстоятельство позволяет улучшить качество исследования за счет максимальной стандартизации и стабильности аналитического этапа, сокращения количества неправильных интерпретаций и неправомерных заключений врача по результатам исследования, так как рекомендации на основании результатов измерения МНО генерируются в едином центре и передаются пациенту по защищенным каналам связи в виде SMS-сообщения. Для обеспечения надежности доставки и прочтения сообщения в информационном обеспечении модели заложена обратная связь, информирующая врача центра мониторинга о выполненном пациентом действии. Все действия персонала и реализация модели соответствует закону о телемедицине².

Использование новой клинко-лабораторной модели позволяет удерживать среднее время нахождения МНО в терапевтическом диапазоне на уровне 70%, что соответствует современным клиническим рекомендациям. Такой результат исследования особенно важен для больных, не имеющих альтернативы в приеме варфарина. Он может мотивировать как пациентов, так и лечащих врачей к проведению такой терапии на должном уровне, помогая избегать нежелательных и опасных геморрагических осложнений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Соотношение эффективности и безопасности терапии варфарином может с успехом подерживаться на удовлетворительном уровне с помощью системы централизованного мониторинга международного нормализованного отношения, которая позволяет получать сопоставимые результаты лечения варфарином и прямыми ингибиторами факторов свертывания крови в реальной клинической практике.

Поступила / Received 31.10.2019

Отрецензирована / Review 18.10.2018

Принята в печать / Accepted 20.11.2019

² Федеральный закон от 29.07.2017 № 242-ФЗ «О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации по вопросам применения информационных технологий в сфере охраны здоровья». Собрание законодательства РФ. 31.07.2017.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Hart R.G., Pearce L.A., Aguilar M.I. Meta-analysis: Antithrombotic Therapy to Prevent Stroke in Patients Who Have Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Ann Intern Med.* 2007;146(12):857–867. doi: 10.7326/0003-4819-146-12-200706190-00007.
- Морозов Ю.А., Чарная М.А., Исаева А.М. Пероральные антикоагулянты и хроническая болезнь почек (обзор литературы). *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия.* 2014;7(6):92–95. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/kardiologiya-i-serdechno-sosudistaya-khirurgiya/2014/6/031996-63852014616>.
- Сулимов В.А., Напалков Д.А., Соколова А.А. Сравнительная эффективность и безопасность новых пероральных антикоагулянтов. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2013;9(4):433–438. doi: 10.20996/1819-6446-2013-9-4-433-438.
- Явелов И.С. Основные показания к применению пероральных антикоагулянтов: как выбрать оптимальный препарат. *Качественная клиническая практика.* 2017;3:53–60. Режим доступа: <https://www.clinvest.ru/jour/article/view/95>.
- Ревিশвили А.Ш., Рзаев Ф.Г., Горев М.В. и др. *Диагностика и лечение фибрилляции предсердий: клинические рекомендации.* М.: Всероссийское научное общество специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции; 2017. 211 с. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=29405481>.
- Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D., Ahlsson A., Atar D., Casadei B., et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J.* 2016.37(38):2893–2962. doi: 10.1093/eurheartj/ehw210.
- Хруслов М.В., Карпенко М.А., Вавилова Т.В., Пономарева И.В. COMPLAINTNESS к антитромботической терапии у пациентов пожилого и старческого возраста с фибрилляцией предсердий. *Тромбоз, гемостаз и реология.* 2019;3:59–63. doi: 10.25555/THR.2019.3.0891.
- Heidbuechel H., Verhamme P., Alings M., Antz M., Hacke W., Oldgren J., et al. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *EP Europace.* 2013;15(5):625–651. doi: 10.1093/europace/eut083.
- Wallentin L., Lopes R.D., Hanna M., Thomas L., Hellkamp A., Nepal S, et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin at different levels of predicted international normalized ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation. *Circulation.* 2013;127(22):2166–2176. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.142158.

REFERENCES

- Hart R.G., Pearce L.A., Aguilar M.I. Meta-analysis: Antithrombotic Therapy to Prevent Stroke in Patients Who Have Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Ann Intern Med.* 2007;146(12):857–867. doi: 10.7326/0003-4819-146-12-200706190-00007.
- Morozov Iu.A., Charnaia M.A., Isaeva A.M. Oral anticoagulants and chronic kidney disease (literature review). *Russian Journal of Cardiology and Cardiovascular Surgery = Kardiologiya i serdechno-sosudistaya khirurgiya.* 2014;7(6):92–95. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/kardiologiya-i-serdechno-sosudistaya-khirurgiya/2014/6/031996-63852014616>.
- Sulimov V.A., Napalkov D.A., Sokolova A.A. Comparative Efficacy and Safety of New Oral Anticoagulants. *Ratsionalnaya Farmakoterapiya v Kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2013;9(4):433–438. (In Russ.) doi: 10.20996/1819-6446-2013-9-4-433-438.
- Yavelov I.S. Main indications for peroral anticoagulants: how to choose an optimal drug. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice.* 2017;3:53–60. (In Russ.) Available at: <https://www.clinvest.ru/jour/article/view/95>.
- Revishvili A. Sh., Rzaev F. G., Gorev M. V., et al. *Recommendations RKO, VNOA and ASSH «Diagnosis and treatment of atrial fibrillation».* Moscow: All-Russian Scientific Society of Specialists on Clinical Electrophysiology, Arrhythmology and Cardio Stimulation; 2017. 211 p. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=29405481>.
- Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D., Ahlsson A., Atar D., Casadei B., et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J.* 2016.37(38):2893–

2962. doi: 10.1093/eurheartj/ehw210.

7. Khruslov M.V., Karpenko M.A., Vavilova T.V., Ponomareva I.V. Compliance to antithrombotic therapy in elderly and senile patients with atrial fibrillation. *Tromboz, gemostaz i Reologiya*. 2019;3:59–63. (In Russ.) doi: 10.25555/THR.2019.3.0891.
8. Heidebuchel H., Verhamme P., Alings M., Antz M., Hacke W., Oldgren J., et al. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial

fibrillation. *EP Europace*. 2013;15(5):625–651. doi: 10.1093/europace/eut083.

9. Wallentin L., Lopes R.D., Hanna M., Thomas L., Hellkamp A., Nepal S, et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin at different levels of predicted international normalized ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation. *Circulation*. 2013;127(22):2166–2176. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.142158.

Информация об авторах:

Хруслов Максим Владимирович, к.м.н., сердечно-сосудистый хирург отделения сосудистой хирургии, бюджетное медицинское учреждение «Курская областная клиническая больница» комитета здравоохранения Курской области; 305007, Россия, Курск, ул. Сумская, д. 45а; Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова»; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; ORCID:0000–0001–9856–1284, e-mail: khruslov@mail.ru

Карпенко Михаил Алексеевич, д.м.н., профессор, председатель научно-клинического совета, зам. генерального директора по научно-лечебной работе, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

Вавилова Татьяна Владимировна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой лабораторной медицины и генетики, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова»; ORCID: 0000–0001–8537–3639; e-mail: vtv.lab.spb@gmail.com

Барбашина Татьяна Анатольевна, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 305041, Россия, Курск, ул. К. Маркса, д. 3

Сорокина Анна Сергеевна, кардиолог отделения сосудистой хирургии, Бюджетное медицинское учреждение «Курская областная клиническая больница» комитета здравоохранения Курской области; 305007, Россия, Курск, ул. Сумская, д. 45а; e-mail: sarochka-06@mail.ru

Ковалева Елена Васильевна, кардиолог, Бюджетное медицинское учреждение «Курская областная клиническая больница» комитета здравоохранения Курской области; 305007, Россия, Курск, ул. Сумская, д. 45а

Елисеева Дарья Владимировна, кардиолог, Областное бюджетное учреждение здравоохранения «Курская городская поликлиника № 7»; 305047, Россия, Курск, ул. Заводская, д. 25

Васильева Наталья Васильевна, кардиолог, Бюджетное медицинское учреждение «Курская областная клиническая поликлиника»; 305007, Россия, Курск, ул. Сумская, д.45а

Сафронова Людмила Владимировна, хирург, Областное бюджетное учреждение здравоохранения «Курская городская поликлиника № 7»; 305047, Россия, Курск, ул. Заводская, д. 25; e-mail: ludasafronova1989@gmail.com

Пonomareva Ирина Владимировна, ассистент кафедры хирургических болезней № 1, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 305041, Россия, Курск, ул. К. Маркса, д. 3; ORCID:0000–0003–1850–6491; e-mail: ira.ponomareva92@mail.ru

Кучеренко Владимир Сергеевич, д.м.н., доцент, профессор кафедры сердечно-сосудистой хирургии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Information about the authors:

Maksim V. Khruslov, Cand. of Sci. (Med), Cardiovascular Surgeon of Vascular Surgery Department, Budgetary Healthcare Institution «Kursk Regional Clinical Hospital» of the Healthcare Committee of the Kursk Region; 45a Sumskaya St, Kursk, 305007, Russia; Federal State Budgetary Institution «V.A. Almazov National Medical Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2, Akkuratova St, St. Petersburg, 197341, Russia; ORCID: 0000–0001–9856–1284, e-mail: khruslov@mail.ru

Mikhail A. Karpenko, Dr. of Sci. (Med), Professor, Chairman Of The Scientific And Clinical Council, Deputy General Director For Scientific And Medical Work, Federal State Budgetary Institution «V.A. Almazov National Medical Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2, Akkuratova St, St. Petersburg, 197341, Russia

Tat'yana V. Vavilova, Dr. of Sci. (Med), Professor, Head of the Department of Laboratory Medicine and Genetics, Federal State Budgetary Institution «V.A. Almazov National Medical Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2, Akkuratova St, St. Petersburg, 197341, Russia; ORCID: 0000–0001–8537–3639; e-mail: vtv.lab.spb@gmail.com

Tat'yana A. Barbashina, Cand. of Sci. (Med), Assistant Professor of The Department of Internal Medicine, Federal State Budgetary Institution of Higher Education «Kursk State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 3, Marxa St., Kursk, 305041, Russia

Anna S. Sorokina, Cardiologist of the Department of Vascular Surgery, Budgetary Healthcare Institution «Kursk Regional Clinical Hospital» of the Healthcare Committee of the Kursk Region; 45a Sumsкая St., Kursk, 305007, Russia; e-mail: sarochka-06@mail.ru

Elena V. Kovaleva, Cardiologist, Budgetary Healthcare Institution «Kursk Regional Clinical Hospital» of the Healthcare Committee of the Kursk Region; 45a Sumsкая St., Kursk, 305007, Russia

Dar'ya V. Eliseyeva, Cardiologist, Regional Public Health Institution «Kursk City Polyclinic No. 7»; 25, Zavodskaya St, Kursk, 305047, Russia

Natal'ya V. Vasil'yeva, Cardiologist, Budgetary Medical Institution «Kursk Regional Clinical Polyclinic»; 45a Sumsкая St., Kursk, 305007, Russia

Lyudmila V. Safronova, Surgeon, Regional Public Health Institution «Kursk City Polyclinic No. 7»; 25, Zavodskaya St, Kursk, 305047, Russia; e-mail: ludasafronova1989@gmail.com

Irina V. Ponomareva, Assistant of the Department of Surgical Diseases No. 1, Federal State Budgetary Institution of Higher Education «Kursk State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 3, Marxa St., Kursk, 305041, Russia; ORCID:0000-0003-1850-6491; e-mail: ira.ponomareva92@mail.ru

Vladimir S. Kucherenko, Dr. of Sci. (Med), Associate Professor, Professor, Department of Cardiovascular Surgery, Federal State Budgetary Institution «V.A. Almazov National Medical Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2, Akkuratova St., St. Petersburg, 197341, Russia



АМБУЛАТОРНАЯ ХИРУРГИЯ

СТАЦИОНАРОЗАМЕЩАЮЩИЕ ТЕХНОЛОГИИ

**ИНФОРМАЦИОННОЕ
И НАУЧНО-МЕТОДИЧЕСКОЕ ИЗДАНИЕ
ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ, РАБОТАЮЩИХ
В СЕКТОРЕ АМБУЛАТОРНЫХ МЕДИЦИНСКИХ УСЛУГ**



Журнал отличается
четкая практическая
направленность и
наглядность в описании
новых (рациональных)
методик лечения

Реклама

www.a-surgeon.ru • АРХИВ ВЫПУСКОВ



РЕМЕДИУМ
ГРУППА

Тел.: 8 495 780 3425
yulia_ch@remedium.ru



Хирургическое лечение атеросклеротических аневризм брюшного отдела аорты при подковообразной почке

А.Е. Зотиков¹, e-mail: aezotikov@gmail.com

В.Н. Гонтаренко¹, e-mail: gontares@mail.ru

А.С. Ивандаев²

В.Н. Цыганков³

А.С. Кутова¹ , e-mail: Alexandra.1996@mail.ru

¹ Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им А.В. Вишневского; 117997, Россия, Москва, ул. Б. Серпуховская, д. 27

² Городская клиническая больница им. М.П. Кончаловского; 124489, Россия, Москва, Зеленоград, ул. Каштановая аллея, д. 2, стр. 1

³ Долгопрудненская центральная городская больница; 141704, Россия, Московская обл., Долгопрудный, ул. Павлова, д. 2

Резюме

Одним из факторов, определяющих частоту интра- и послеоперационных осложнений при выполнении операций на брюшном отделе аорты, являются анатомические вариации и аномалии почечных артерий и вен. Среди аномалий строения почек наиболее часто встречается подковообразная почка. Эта аномалия представляет собой исключительный интерес у больных с аневризмой брюшного отдела аорты. В статье освещаются исторические аспекты изучения данной группы пациентов, представлена классификация, особенности хирургического доступа, достоинства и слабые стороны каждого из способов, опыт, представленный в мировой литературе, а также собственный опыт авторов в проведении подобных операций в течение 30 лет в стенах НИИЦ хирургии им А.В. Вишневского. Обсуждены особенности хирургической тактики у этой группы пациентов: профилактики таких осложнений, как мочеистечение, присоединение инфекции, кровотечение, ишемии почки и послеоперационная острая почечная недостаточность, возникающих после рутинного пересечения перешейка подковообразной почки, особенности в размещении протеза. Представлены данные КТ, 3D-реконструкции, КТ-ангиографии, интраоперационные фотографии. Рассмотрены главные вопросы, которые встают перед хирургом во время операций: выбор хирургического доступа, выбор метода защиты почечной паренхимы, выбор метода реконструкции добавочных почечных артерий, принятие решения о сохранении или пересечении перешейка подковообразной почки. Рассмотрены аспекты определения тактики в случае как плановых, так и экстренных оперативных вмешательств. Также авторами рассмотрена не только возможность выполнения не только открытых операций, но и рентгенэндоваскулярных, с обсуждением преимуществ и слабых сторон каждого из видов вмешательств.

Ключевые слова: подковообразная почка, атеросклероз, аневризма брюшного отдела аорты, сосудистая хирургия, эндоваскулярная хирургия

Для цитирования: Зотиков А.Е., Гонтаренко В.Н., Ивандаев А.С., Цыганков В.Н., Кутова А.С. Хирургическое лечение атеросклеротических аневризм брюшного отдела аорты при подковообразной почке. *Атеротромбоз*. 2019;(2):103-114. doi: 10.21518/2307-1109-2019-2-103-114

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.


Abdominal aortic aneurism repair in patients with fused kidney

Andrey E. Zotikov¹, e-mail: aezotikov@gmail.com

Vladimir N. Gontarenko¹, e-mail: gontares@mail.ru

Aleksandr S. Ivandayev²

Vladimir N. Tsygankov³

Aleksandra S. Kutovaya , e-mail: Alexandra.1996@mail.ru

¹ A.V. Vishnevsky National Medical Research Institute of Surgery; 27, Bolshaya Serpuhovskaya St., Moscow, 117997, Russia

² M. Konchalovskiy City Clinical Hospital, 2/1, Kashtanovaya alleya, Zelenograd 124489, Russia

³ Dolgoprudny Central City Hospital, 2, Pavlova Str., Dolgoprudny, Moscow Region, 141704, Russia

Abstract

One of the factors determining the frequency of intra- and postoperative complications during operations on the abdominal part of the aorta is anatomical variations and abnormalities of renal arteries and veins. Among the renal structure anomalies the most common is a fused kidney. This anomaly is of great interest in patients with abdominal aortic aneurysm. The article

highlights the historical aspects of the study of this group of patients, presents the classification, the features of surgical access, the advantages and disadvantages of each of them, the experience presented in the world literature, as well as the authors' own experience in carrying out such operations for 30 years in the walls of the A.V. Vishnevsky National Medical Research Institute of Surgery. Peculiarities of surgical tactics in this group of patients were discussed: prevention of such complications as urinary leakage, addition of infection, bleeding, kidney ischemia and postoperative acute renal failure arising after routine intersection of the isthmus of the fused kidney, features in the placement of the prosthesis, data of CT, 3D reconstruction, CT-angiography, intraoperative photos were presented. The main issues that the surgeon faces during surgeries are considered: the choice of surgical access, the choice of the method of renal parenchyma protection, the choice of the method of reconstruction of the renal artery, the decision to preserve or intersect the isthmus of the fused kidney. The aspects of tactics definition in case of both planned and emergency operative interventions are considered. The authors also considered not only the possibility of performing open surgeries, but also X-ray endovascular operations, with a discussion of the advantages and disadvantages of each type of intervention.

Keywords: fused kidney, atherosclerosis, abdominal aortic aneurysm, vascular surgery, endovascular surgery

For citation: Zotikov A.E., Gontarenko V.N., Ivandayev A.S., Tsygankov V.N., Kutovaya A.S. Abdominal aortic aneurism repair in patients with fused kidney. *Aterotromboz = Atherothrombosis*. 2019;(2):103-114. (In Russ.) doi: 10.21518/2307-1109-2019-2-103-114

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

ВВЕДЕНИЕ

Одним из факторов, определяющих частоту интра- и послеоперационных осложнений при выполнении операций на брюшном отделе аорты, являются анатомические вариации и аномалии почечных артерий и вен. Знание различных вариантов строения сосудов почки является обязательным перед выполнением открытых вмешательств на абдоминальном отделе аорты.

Среди аномалий строения почек наиболее часто встречается подковообразная почка. Эта аномалия представляет собой исключительный интерес у больных с аневризмой брюшного отдела аорты, поскольку многократно усложняет само хирургическое вмешательств, ставя перед хирургом четыре главные задачи:

- выбор хирургического доступа;
- выбор метода защиты почечной паренхимы;
- выбор метода реконструкции добавочных почечных артерий;
- принятие решения о сохранении или пересечении перешейка подковообразной почки.

Подковообразная почка, впервые описанная Jacobo Berengario da Carpi в 1521 г., является наиболее частой аномалией строения почки [1, 2]. Данный тип строения почки встречается в 0,2% случаях, при этом у мужчин встречается в два раза чаще [3]. Примерно в 90% случаев

наблюдается соединение нижних, а в 10% случаев – верхних полюсов почки [3]. В подавляющем большинстве случаев перешеек расположен спереди от брюшного отдела аорты и позади нижней брыжеечной артерии.

Мультиспиральная компьютерная ангиография позволяет получить детальную информацию о состоянии подковообразной почки, о количестве и локализации основных и добавочных почечных артерий, о взаимосвязи аневризмы и подковообразной почки и ее кровообращении (рис. 1).

Сагиттальная проекция позволяет выявить количество и расположение артерий, кровоснабжающих перешеек.

При недостаточности кровообращения одного из сегментов почки в этой зоне может образоваться киста (рис. 2).

Важную информацию дает КТ и в отношении состояния перешейка почки [5]. В 85% случаях перешеек представлен функциональной паренхимой, а в 15% случаях – фиброзной тканью. При наличии фиброзной ткани в перешейке пересечение его представляется более безопасной процедурой (рис. 3).

Как правило, подковообразная почка имеет несколько артерий и одну большую вену. Значительное количество сосудов фиксируют подковообразную почку, что значительно

РИСУНОК 1. КТ-ангиография. Перешеек подковообразной почки с единственной артерией перешейка

FIGURE 1. CT-angiography. Fused kidney isthmus with a single isthmus artery



осложняет манипуляции при выполнении резекции аорты [6].

КЛАССИФИКАЦИЯ

Подковообразная почка сопровождается наличием аномального строения артерий в виде добавочных артерий, отходящих от аорты или подвздошных артерий. Наличие большого числа вариаций кровоснабжения подковообразной почки породило ряд анатомических классификаций.

Первая классификация была предложена Rapin в 1928 г., в основу классификации легло число артерий, кровоснабжающих подковообразную почку [7]. Graves в 1969 г. предложил выделять шесть типов в зависимости от кровоснабжения каждого сегмента почки [8]. Boatman с соавторами в 1971 г. предложили аналогичную классификацию [9]. В 1988 г. Crawford с группой соавторов предложил классифицировать кровоснабжение почки в зависимости от расположения устья почечных и добавочных артерий [10].

РИСУНОК 2. КТ-ангиография

FIGURE 2. CT-angiography



А, Б – 3D-реконструкция. Выявлено плотное прилежание подковообразной почки к аневризме аорты и киста правой почки. В – аксиальная проекция. Видны две добавочные почечные артерии, кровоснабжающие перешеек подковообразной почки, аневризма с эксцентричным тромбом, большая киста правой почки

РИСУНОК 3. КТ-ангиография

FIGURE 3. CT-angiography



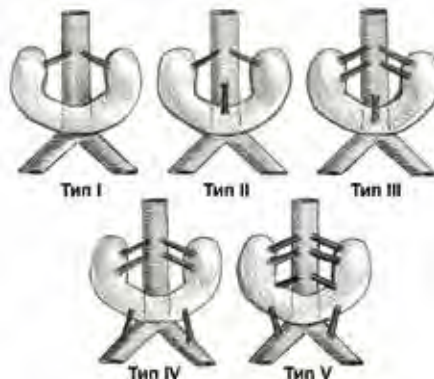
А – аксиальная проекция. Фиброзированный перешеек подковообразной почки. Б – 3D-реконструкция – отсутствие накопления контраста фиброзированным перешейком

Тем не менее на сегодняшний день наиболее часто используется старая классификация, предложенная Eisenbrath с соавторами в 1925 г. [11]. В предложенной классификации выделяют пять типов, первые два встречаются в 50% наблюдений. При первом типе по одной почечной артерии подходит к воротам почки. Второй тип характеризуется наличием одной ветви, кровоснабжающей перешеек аорты. При третьем типе имеются удвоенные почечные артерии с каждой стороны. Четвертый тип характеризуется удвоенными почечными артериями с каждой из сторон с наличием одной или нескольких ветвей, отходящих от подвздошных артерий. При пятом типе имеются множественные почечные артерии, отходящие от аорты, подвздошных и висцеральных артерий (рис. 4). Ни эта, ни другие классификации не охватывают все варианты кровообращения почки, в особенности перешейка.

РЕЗЕКЦИЯ АНЕВРИЗМЫ АОРТЫ ПРИ ПОДКОВООБРАЗНОЙ ПОЧКЕ

Наличие подковообразной почки у больных с аневризмой брюшного отдела аорты встречается в 0,12% [12]. Первое подобное наблюдение описал Julian в 1956 г., им была выполнена безуспешная попытка радикальной операции [13]. Год спустя в 1957 г. Phelan у 57-летнего больного с гигантской аневризмой аорты более 10 см успешно выполняет резекцию аневризмы аорты с линейным протезированием аневризмы [14].

РИСУНОК 4. Классификация кровоснабжения подковообразной почки по Eisenbrath [11]
FIGURE 4: Classification of the blood supply to the fused kidney by Eisenbrath [11]



Один из первых метаанализов хирургического лечения подобных больных был опубликован в 1974 г. Duane Bietz [16]. Обзор включал 34 наблюдения, опубликованных к тому времени в англоязычной литературе. К настоящему времени описано около 500 наблюдений хирургического лечения больных с аневризмой аорты и подковообразной почкой (рис. 5).

Для доступа к аорте наиболее часто используют трансперитонеальный и забрюшинный доступы, их сравнение представлено в таблице 1 [18, 19].

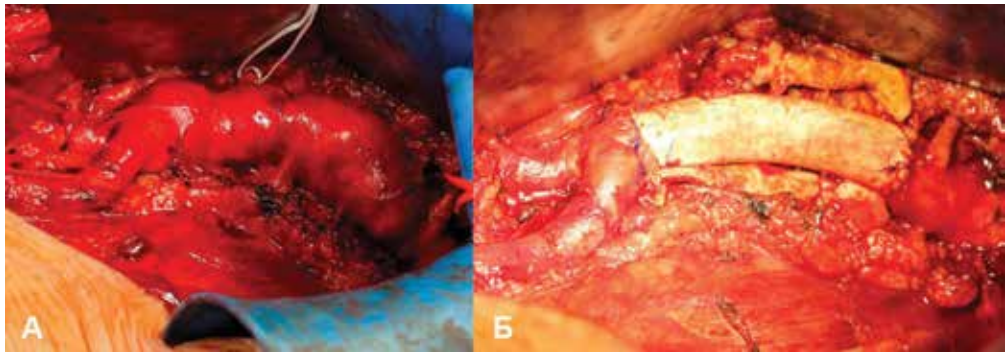
Хирургическая тактика, касающаяся перешейка почки, остается противоречивой ввиду

ТАБЛИЦА 1. Преимущества и недостатки трансперитонеального и забрюшинного доступа у больных аневризмой аорты с подковообразной почкой

TABLE 1. Advantages and disadvantages of transperitoneal and retroperitoneal access in patients with aortic aneurysm with fused kidney

Доступ	Преимущества	Недостатки
Трансперитонеальный	Лучшая визуализация. Доступ к подвздошным артериям справа. Более быстрый доступ к шейке аневризмы (необходимо при разрыве аорты)	Нередко возникает необходимость рассечения перешейка почки
Забрюшинный	Нет необходимости пересекать перешеек почки. Лучшая визуализация добавочных почечных артерий	Плохая визуализация и доступ к правым подвздошным артериям

РИСУНОК 5. Интраоперационные фотографии
FIGURE 5. Intraoperative photos



А – ретроперитонеальный доступ к юкстаренальной аневризме брюшного отдела аорты. На держалках левая почечная артерия и артерия перешейка. Б – окончательный вид сосудистого этапа операции (линейное протезирование брюшного отдела аорты протезом «Экофлон» 20 мм с реплантацией артерии перешейка в протез)

большого числа анатомических вариантов строения и кровоснабжения подковообразной почки.

Расщепление перешейка может привести к мочеистечению, присоединению инфекции, кровотечению, ишемии почки и послеоперационной острой почечной недостаточности [20, 21, 23]. Большинство авторов считают, что рутинное пересечение перешейка нецелесообразно и должно выполняться только при невозможности реконструкции аорты без проведения данного маневра. Пересечение перешейка возможно путем электрокоагуляции и острым методом с последующим наложением гемостатического обвивного шва [22, 27, 28]. При сохранении перешейка протез аорты должен быть позиционирован позади подковообразной почки [21]. Учитывая те сложности, с которыми может встретиться хирург при выполнении операции на аорте у больных с подковообразной почкой, всегда следует помнить о возможности применения экстракорпоральной техники операции. Данный метод может применяться в тех случаях, когда имеется несколько добавочных

почечных артерий не только к перешейку, но и к полюсам.

Другой альтернативой является эндоваскулярное протезирование аорты. В мировой литературе встречаются сообщения об эндопротезированиях аорты с перекрытием мелких (менее 3 мм) добавочных почечных артерий у пациентов с вариантной анатомией почечных артерий. Как правило, это приводит к частичному инфаркту почки [5], хотя, согласно наблюдениям Kaplan, добавочные почечные артерии менее 3 мм могут быть безопасно перекрыты эндопротезом. Допустимым считается выключение из кровотока артерий, питающих не более 20% от общего объема органа [7].

При открытых вмешательствах чрезвычайно важным является решение о реконструкции добавочных почечных артерий. Считается, что добавочные почечные артерии диаметром более 2 мм должны быть сохранены, в противном случае повышается риск ишемии перешейка почки и его инфаркт [21, 23, 24]. Пересечение добавочных артерий диаметром менее 2 мм считается безопасным и не

приводит к значимой ишемии почки или ее дисфункции [24].

Реплантация добавочных артерий выполняется непосредственно в протез или на площадке [19, 21]. С целью снижения риска ишемического повреждения паренхимы почки возможно местное использование льда и/или инфузия в почечные артерии охлажденного кардиopleгического раствора [5, 29]. В *таблице 2* представлены данные по резекции аневризмы брюшного отдела аорты у больных с подковообразной почкой с 2000 г.

С ноября 1989 по июнь 2019 г. в ФГБУ «НМИЦ им. А.В. Вишневского» находились на лечении и

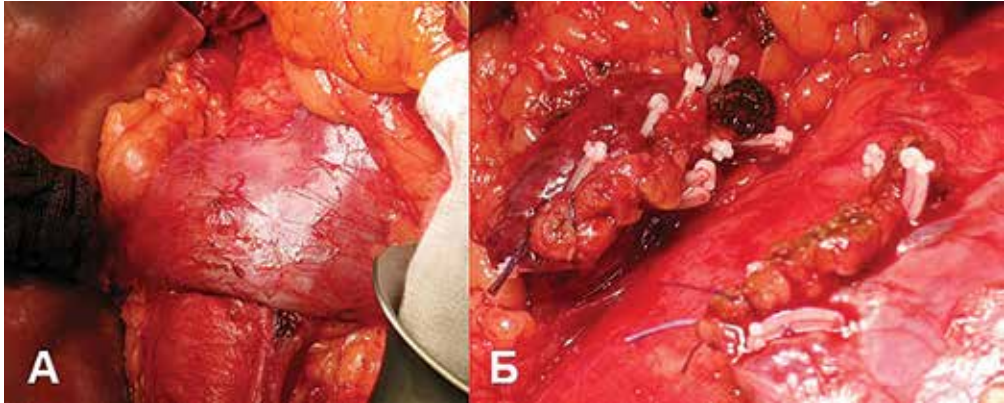
были прооперированы более 1000 пациентов с аневризмами брюшного отдела аорты. При этом у семи пациентов было выполнено вмешательство по поводу аневризмы при наличии подковообразной почки. В двух случаях мы использовали эндопротезирование аневризмы брюшного отдела. Возраст пациентов колебался от 62 до 77 лет, среди пациентов первый тип наблюдался у одного пациента, второй тип – у пяти больных, четвертый тип – у одного пациента. В трех случаях мы использовали лапаротомный доступ и в двух случаях – левостороннюю торакофренолюмботомию. В двух наблюдениях мы выполнили лапаротомный доступ и пересечение

ТАБЛИЦА 2. Данные по резекции аневризмы аорты у пациентов с подковообразной почкой
TABLE 2. Data on aortic aneurysm resection in patients with fused kidneys

Автор (год)	Число операций	Возраст	Доступ	Пересечение перешейка	Реконструкция почечных ветвей
McIlhenny (2002)	2	71	ТП	Да	Реимплантация в протез – 2
Renzulli (2003)	1	52	РП	Нет	Реимплантация в бифуркацию аорты – 1
Davidovic (2004)	10	64,9 ± 8,9	ТП	Нет	Реимплантация в протез – 4 Аорто-почечный шунт – 3
Göksel (2006)	7	67,2 ± 2,4	РП	Нет	Реимплантация в протез – 5
Frego (2007)	2	59,5	РП	Нет	Реимплантация в протез – 1
Kawanishi (2008)	1	77	ТП	Нет	Перевязка артерии – 1 Реимплантация в протез – 1
Radermecker (2008)	2	66,5	ТП	Нет	Реимплантация в протез – 2
Galinas (2011)	1	67	ТП	Нет	Реимплантация в протез – 1
Obidike (2014)	1	75	ТП	Нет	–
Chihara (2014)	1	58	ТП	Да	Реимплантация в протез – 1
Виноградов (2014)	1	56	ТП	Нет	Реимплантация в протез вместе с нижней брыжеечной артерией – 1
Ikeda (2015)	1	75	ТП	Да	–
De Caridi (2015)	1	67	РП	Нет	Перевязка артерии – 1 Реимплантация в протез – 2
Hajibandeh (2015)	1	67	ТП	Да	–
Han (2015)	1	66	ТП	Нет	Перевязка артерии – 2 Реимплантация в протез – 2
Чарчян (2015)	1	59	РП	Нет	Реимплантация в протез – 3
Чехоева (2016)	1	64	РП	Нет	Реимплантация в протез – 1

ТП – трансперитонеальный; РП – ретроперитонеальный

РИСУНОК 6. Интраоперационные фотографии
FIGURE 6. Intraoperative photos



А – перешеек подковообразной почки. Б – перешеек подковообразной почки, пересеченный перед сосудистым этапом операции

перешейка почки (рис. 6). В четырех случаях выполнено линейное протезирование, в одном случае – бифуркационное протезирование аорты. В одном случае при первом типе реконструкции артерий перешейка не выполняли, в трех случаях было реплантировано по одной добавочной артерии перешейка. В одном случае

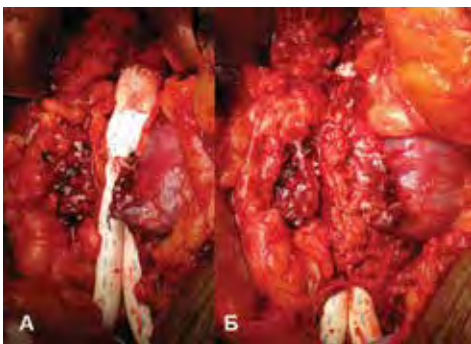
на площадке реплантировано две добавочные артерии. В послеоперационном периоде летальных случаев не было. Осложнений, связанных с пересечением перешейка, в виде мочеиспускания или ишемического некроза части почки, мы не имели.

При эндоваскулярном лечении у двух больных с подковообразной почкой было выполнено перекрытие добавочных артерий, кровоснабжающих перешеек почки. Диаметр артерии во всех случаях не превышал 2 мм.

У одного больного выполнено перекрытие добавочной почечной артерии телом эндографта, больной наблюдался в течение 9 лет. За это время данных за наличие эндолика 2-го типа не получено, размеры аневризмы аорты не увеличились, однако отмечалось развитие фиброза перешейка и его истончение.

Во втором случае был использован окклюдер для закрытия добавочной почечной артерии. С этой целью в почечную артерию был проведен и раскрыт окклюдер Amplatzer Plug IV 8 мм. Затем в аорту проведено тело эндопротеза Ovation Prime 26 mm, верхний край эндографта которого позиционирован на уровне

РИСУНОК 7. Интраоперационные фотографии
FIGURE 7. Intraoperative photos



А – окончательный вид сосудистого этапа операции (аорто-бедренное протезирование протезом «Экофлон 18-9-9»). Б – Ушивание аневризматического мешка над протезом.

РИСУНОК 8. КТ-ангиография
FIGURE 8. CT-angiography



А – 3D-реконструкция до выполнения эндопротезирования аорты. Б – имплантация окклюдера в добавочную почечную артерию, кровоснабжающую перешеек почки. В, Г – контрольная КТ-ангиография

нижней правой почечной артерии. Выполнена имплантация эндопротеза Ovation Prime 26 mm с последующим его заполнением силиконовой композицией, после чего были имплантированы бранши эндографта. Пациент выписан на второй день после операции в удовлетворительном состоянии.

Использование сосудистого окклюдера позволило достичь оптимального результата – проксимальной окклюзии артерии, кровоснабжающей перешеек, что позволило с высокой вероятностью избежать эндолика 2-го типа, с одной стороны, а с другой, сохранить периферическое русло для коллатерального кровообращения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сочетание аневризмы брюшного отдела аорты и подковообразной почки может представлять сложную задачу для хирурга. В экстренных случаях рекомендуется выполнение открытого вмешательства через трансперитонеальный доступ. При плановых операциях при подходящей анатомии аневризмы аорты и добавочных почечных артерий ретроперитонеальный доступ может быть методом выбора. Выполнение компьютерной томографии ангиографии для определения особенностей кровоснабжения подковообразной почки является ключом для успешного оперативного лечения. У больных с I и II типом подковообразной почки возможно выполнение эндопротезирования аорты.

Поступила / Received 18.11.2019

Отрецензирована / Review 03.12.2019

Принята в печать / Accepted 05.12.2019

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. De Virgilio C., Glocviczki P. Aortic reconstruction in patients with horseshoe or ectopic kidneys. *Semin Vasc Surg.* 1996;9(3):245–252. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8893423>.
2. Glock Y., Blasevich R., Laghzaoui A., Roux D., Fournial G. Abdominal aortic aneurysm and congenital pelvic kidney. A rare association. *Tex Heart Inst J.* 1997;24(2):131–133. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9205990>.
3. Natsis K., Piagkou M., Skotsimara A., Protogerou V., Tsitouridis I., Skandalakis P. Horseshoe kidney: a review of anatomy and pathology. *Surg Radiol Anat.* 2014;36(6):517–526. doi: 10.1007/s00276-013-1229-7.
4. Taghavi K., Kirkpatrick J., Mirjalili S.A. The horseshoe kidney: surgical anatomy and embryology. *J Pediatr Urol.* 2016;12(5):275–280. doi: 10.1016/j.jpuro.2016.04.033.
5. De Caridi G., Massara M., Greco M., Mastrojeni C., Serra R., Salomone I., et al. Surgical treatment of a

- voluminous infrarenal abdominal aortic aneurysm with horseshoe kidney: tips and tricks. *Ann Vasc Dis.* 2015;8(4):324–327. doi: 10.3400/avd.cr.15-00083.
6. Чарчян Э.Р., Степаненко А.Б., Генс А.П., Скворцов А.А., Карапетян А.Х. Хирургическое лечение большого с аневризмой брюшной аорты и подковообразной почкой. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия.* 2015;8(4):83–85. doi: 10.17116/kar-dio20158483-85.
 7. Papin E. *Chirurgie du Rein. Anomalies du Rein.* Paris; 1928:205–220.
 8. Graves F.T. The arterial anatomy of congenitally abnormal kidney. *Br J Surg.* 1969;56(7):533–541. doi: 10.1002/bjs.1800560717.
 9. Boatman D.L., Cornell S.H., Kolln C.P. The arterial supply of horseshoe kidneys. *AJR.* 1971;113:447–451. doi: 10.2214/ajr.113.3.447.
 10. Crawford E.S., Cosseli J.S., Safi H.J., Martin T.D., Pool J.L. The impact of renal fusion and ectopia on aortic surgery. *J Vasc Surg.* 1988;8(4):375–383. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3172375>.
 11. Eisendrath D.N., Phifer F.M., Culver H.B. Horseshoe kidney. *Ann Surg.* 1925;8(25):735–764. doi: 10.1097/0000658-192511010-00009.
 12. Frego M., Bianchera G., Angriman I., Pilon F., Fitta C., Miotto D. Abdominal aortic aneurysm with coexistent horseshoe kidney. *Surg Today.* 2007;37(7):626–630. doi: 10.1007/s00595-006-3451-y.
 13. Ormand J.C. Diagnosis in arterial disease. *Surgical Clinics of North America.* 1956;36(1):177–191. doi: 10.1016/s0039-6109(16)34796-x.
 14. Phelan J.T., Bernatz P.E., Deweerdt J.H. Abdominal aortic aneurysm associated with a horseshoe kidney: report of a case. *Proc Staff Meet Mayo Clin.* 1957;32(4):77–81. Available at: <https://www.semanticscholar.org/paper/Abdominal-aortic-aneurysm-associated-with-a-kidney%3A-Phelan-Bernatz/d2e8933f4d0854eaa2d2e0512082314dda5eb193>.
 15. Dahlen C.P., Frederick C., Schlumberger F.C. Surgery of the diseased horseshoe kidney. *The American Journal of Surgery.* 1957;93(3):405–412. doi: 10.1016/0002-9610(57)90830-9.
 16. Bietz D.S., Merendino K.A. Abdominal aneurysm and horseshoe kidney: a review. *Annals of surgery.* 1975;181(3):333–341. doi: 10.1097/0000658-197503000-00015.
 17. Scott R., DeBakey M.E., Mani P. Surgical correction of abdominal aortic disease in 8 patients with horseshoe kidney. *The Journal of urology.* 1969;102(1):21–26. doi: 10.1016/s0022-5347(17)62063-9.
 18. Göksel O., Cinar B., Kömürçü G., Ahin S., Eren T. Surgical treatment of abdominal aortic aneurysms associated with horseshoe kidney. *Vascular.* 2006;14(1):27–31. doi: 10.2310/6670.2006.00002.
 19. Davidovic L.B., Kostic D.M., Jakovljevic N.S., Perisic M., Cınara I.S., Cvetkovic S.D., et al. Abdominal aortic surgery and horseshoe kidney. *Ann Vasc Surg.* 2004;18(6):725–728. doi: 10.1007/s10016-004-0076-8.
 20. O'Hara P.J., Hakim A.G., Hertzner N.R., Krajewski L.P., Cox G.S., Beven E.G. Surgical management of aortic aneurysm and horseshoe kidney: a review of a 31-year experience. *J Vasc Surg.* 1993;17(5):940–947. Available at: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00276-013-1229-7>.
 21. Canova G., Masini R., Santoro E., Bartolomeo S., Martini C., Becchi G. Surgical treatment of abdominal aortic aneurysm in association with horseshoe kidney. Three case reports and a review of technique. *Tex Heart Inst J.* 1998;25(3):206–210. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9782562?dopt=Abstract>.
 22. Armon M.P., Wenham P.W., Whitaker S.C., Gregson R.H., Hopkinson B.R. Common iliac artery aneurysms in patients with abdominal aortic aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 1998;15(3):255–257. doi: 10.1016/s1078-5884(98)80186-x.
 23. Ikeda A., Tsukada T., Konishi T., Matsuzaki K., Jikuya T., Hiramatsu Y. Open surgical repair for a ruptured abdominal aortic aneurysm with a horseshoe kidney. *Ann Vasc Dis.* 2015;8(1):52–55. doi: 10.3400/avd.cr.14-00099.
 24. Stroosma O.B., Kootstra G., Schurink G.W. Management of aortic aneurysm in the presence of a horseshoe kidney. *Br J Surg.* 2001;88(4):500–509. doi: 10.1046/j.1365-2168.2001.01718.x.
 25. Connelly T.L., McKinnon W., Smith R.B. 3rd, Perdue G.D. Abdominal aortic surgery and horseshoe kidney. *Arch Surg.* 1980;115(12):1459–1463. doi: 10.1001/archsurg.1980.01380120031008.
 26. Obidike S., Woha A., Aftab F. Fused ureters in patient with horseshoe kidney and abdominal aortic aneurysm. *J Surg Case Rep.* 2014;2014(11):rju113. doi: 10.1093/jscr/rju113.
 27. Banerjee B., Brett I. Ultrasound diagnosis of horseshoe kidney. *Br J Radiol.* 1991;64(766):898–900. doi: 10.1259/0007-1285-64-766-898
 28. Chihara S., Fujino T., Matsuo H., Hidaka A. Surgical treatment of abdominal aortic aneurysm associated with horseshoe kidney: symphysiotomy using harmonic focus. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;20:922–925. doi: 10.5761/atcs.cr.13-00115.

29. McIlhenny C., Scott R.N. Abdominal aortic aneurysm in association with horseshoe kidney. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2002;23(6):556–558. doi: 10.1053/ejvs.2002.1624.
30. Чехова О.А., Бурякина С.А., Алимурзаева М.З., Гонтаренко В.Н. Аневризма инфраренального отдела аорты в сочетании с подковообразной почкой: клиническое наблюдение. *Медицинская визуализация.* 2016;(3):63–70. Режим доступа: <https://medvis.vidar.ru/jour/article/view/281>.
31. Зотиков А.Е., Адырхаев З.А., Ивандаев А.С., Кожанова А.В., Казеннов В.В., Тимина И.Е. и др. Резекция аневризмы брюшного отдела аорты у пациентов с пересаженной почкой. *Трансплантология.* 2017;9(2):108–112. doi: 10.23873/2074-0506-2017-9-2-108-112.
32. Виноградов О.А., Белов Ю.В., Дзюндзя А.Н. Хирургическое лечение аневризмы брюшной аорты в сочетании с синдромом Лериша у больного с подковообразной почкой. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* 2014;4:49–52. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/khirurgiya-zhurnal-im-n-i-pirogova/2014/4/030023-12072014411>.

REFERENCES

1. De Virgilio C., Glociczki P. Aortic reconstruction in patients with horseshoe or ectopic kidneys. *Semin Vasc Surg.* 1996;9(3):245–252. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8893423>.
2. Glock Y., Blasevich R., Laghzaoui A., Roux D., Fournial G. Abdominal aortic aneurysm and congenital pelvic kidney. A rare association. *Tex Heart Inst J.* 1997;24(2):131–133. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9205990>.
3. Natsis K., Piagkou M., Skotsimara A., Protogerou V., Tsitouridis I., Skandalakis P. Horseshoe kidney: a review of anatomy and pathology. *Surg Radiol Anat.* 2014;36(6):517–526. doi: 10.1007/s00276-013-1229-7.
4. Taghavi K., Kirkpatrick J., Mirjalili S.A. The horseshoe kidney: surgical anatomy and embryology. *J Pediatr Urol.* 2016;12(5):275–280. doi: 10.1016/j.jpuro.2016.04.033.
5. De Caridi G., Massara M., Greco M., Mastrojeni C., Serra R., Salomone I., et al. Surgical treatment of a voluminous infrarenal abdominal aortic aneurysm with horseshoe kidney: tips and tricks. *Ann Vasc Dis.* 2015;8(4):324–327. doi: 10.3400/avd.cr.15-00083.
6. Charchyan E.R., Stepanenko A.B., Gens A.P., Skvortsov A.A., Karapetyan A.kh. Surgical treatment of patients with abdominal aortic aneurysm and horseshoe kidney. *Russian Journal of Cardiology and Cardiovascular Surgery = Kardiologiya i serdechno-sosudistaya khirurgiya.* 2015;8(4):83–85. (In Russ.) doi: 10.17116/kardio20158483-85.
7. Papin E. *Chirurgie du Rein. Anomalies du Rein.* Paris; 1928:205–220.
8. Graves F.T. The arterial anatomy of congenitally abnormal kidney. *Br J Surg.* 1969;56(7):533–541. doi: 10.1002/bjs.1800560717.
9. Boatman D.L., Cornell S.H., Kolln C.P. The arterial supply of horseshoe kidneys. *AJR.* 1971;113:447–451. doi: 10.2214/ajr.113.3.447.
10. Crawford E.S., Cosseli J.S., Safi H.J., Martin T.D., Pool J.L. The impact of renal fusion and ectopia on aortic surgery. *J Vasc Surg.* 1988;8(4):375–383. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3172375>.
11. Eisendrath D.N., Phifer F.M., Culver H.B. Horseshoe kidney. *Ann Surg.* 1925;8(25):735–764. doi: 10.1097/00000658-192511010-00009.
12. Frego M., Bianchera G., Angriman I., Pilon F., Fitta C., Miotto D. Abdominal aortic aneurysm with coexistent horseshoe kidney. *Surg Today.* 2007;37(7):626–630. doi: 10.1007/s00595-006-3451-y.
13. Ormand J.C. Diagnosis in arterial disease. *Surgical Clinics of North America.* 1956;36(1):177–191. doi: 10.1016/s0039-6109(16)34796-x.
14. Phelan J.T., Bernatz P.E., Deweerd J.H. Abdominal aortic aneurysm associated with a horseshoe kidney: report of a case. *Proc Staff Meet Mayo Clin.* 1957;32(4):77–81. Available at: <https://www.semanticscholar.org/paper/Abdominal-aortic-aneurysm-associated-with-a-kidney%3A-Phelan-Bernatz/d2e8933f4d0854eaa2d2e0512082314dda5eb193>.
15. Dahlen C.P., Frederick C., Schlumberger F.C. Surgery of the diseased horseshoe kidney. *The American Journal of Surgery.* 1957;93(3):405–412. doi: 10.1016/0002-9610(57)90830-9.
16. Bietz D.S., Merendino K.A. Abdominal aneurysm and horseshoe kidney: a review. *Annals of surgery.* 1975;181(3):333–341. doi: 10.1097/00000658-197503000-00015.
17. Scott R., DeBaey M.E., Mani P. Surgical correction of abdominal aortic disease in 8 patients with horseshoe kidney. *The Journal of urology.* 1969;102(1):21–26.

- doi: 10.1016/s0022-5347(17)62063-9.
18. Göksel O., Cinar B., Kömürçü G., Ahin S., Eren T. Surgical treatment of abdominal aortic aneurysms associated with horseshoe kidney. *Vascular*. 2006;14(1):27–31. doi: doi:10.2310/6670.2006.00002.
 19. Davidovic L.B., Kostic D.M., Jakovljevic N.S., Perisic M., Cinara I.S., Cvetkovic S.D., et al. Abdominal aortic surgery and horseshoe kidney. *Ann Vasc Surg*. 2004;18(6):725–728. doi: 10.1007/s10016-004-0076-8.
 20. O'Hara P.J., Hakim A.G., Hertzner N.R., Krajewski L.P., Cox G.S., Beven E.G. Surgical management of aortic aneurysm and horseshoe kidney: a review of a 31-year experience. *J Vasc Surg*. 1993;17(5):940–947. Available at: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00276-013-1229-7>.
 21. Canova G., Masini R., Santoro E., Bartolomeo S., Martini C., Becchi G. Surgical treatment of abdominal aortic aneurysm in association with horseshoe kidney. Three case reports and a review of technique. *Tex Heart Inst J*. 1998;25(3):206–210. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9782562?dopt=Abstract>.
 22. Armon M.P., Wenham P.W., Whitaker S.C., Gregson R.H., Hopkinson B.R. Common iliac artery aneurysms in patients with abdominal aortic aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 1998;15(3):255–257. doi: 10.1016/s1078-5884(98)80186-x.
 23. Ikeda A., Tsukada T., Konishi T., Matsuzaki K., Jikuya T., Hiramatsu Y. Open surgical repair for a ruptured abdominal aortic aneurysm with a horseshoe kidney. *Ann Vasc Dis*. 2015;8(1):52–55. doi: 10.3400/avd.cr.14-00099.
 24. Stroosma O.B., Kootstra G., Schurink G.W. Management of aortic aneurysm in the presence of a horseshoe kidney. *Br J Surg*. 2001;88(4):500–509. doi: 10.1046/j.1365-2168.2001.01718.x.
 25. Connelly T.L., McKinnon W., Smith R.B. 3rd, Perdue G.D. Abdominal aortic surgery and horseshoe kidney. *Arch Surg*. 1980;115(12):1459–1463. doi: 10.1001/archsurg.1980.01380120031008.
 26. Obidike S., Woha A., Aftab F. Fused ureters in patient with horseshoe kidney and abdominal aortic aneurysm. *J Surg Case Rep*. 2014;2014(11):rju113. doi: 10.1093/jscr/rju113.
 27. Banerjee B., Brett I. Ultrasound diagnosis of horseshoe kidney. *Br J Radiol*. 1991;64(766):898–900. doi: 10.1259/0007-1285-64-766-898
 28. Chihara S., Fujino T., Matsuo H., Hidaka A. Surgical treatment of abdominal aortic aneurysm associated with horseshoe kidney: symphysiotomy using harmonic focus. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;20:922–925. doi: 10.5761/atcs.cr.13-00115.
 29. McIlhenny C., Scott R.N. Abdominal aortic aneurysm in association with horseshoe kidney. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2002;23(6):556–558. doi: 10.1053/ejvs.2002.1624.
 30. Chekhoeva O.A., Buryakina S.A., Alimurzaeva M.Z., Gontarenko V.N. Infraarenal Aortic Aneurysm Concurrent with Horseshoe Kidney: Clinical Observation. *Meditsinskaya vizualizatsiya = Medical Visualization*. 2016;(3):63-70. (In Russ.) Available at: <https://medvis.vidar.ru/jour/article/view/281>.
 31. Zotikov A.E., Adyrkhaev Z.A., Ivandaev A.S., Kozhanova A.V., Kazennov V.V., Timina I.E., et al. Resection of the abdominal aorta aneurysm in a patient with a transplanted kidney. *Transplantologiya = The Russian Journal of Transplantation*. 2017;9(2):108–112. (In Russ.) doi: 10.23873/2074-0506-2017-9-2-108-112.
 32. Vinogradov O.A., Belov Iu.V., Dziundzia A.N. Surgical treatment of abdominal aorta aneurysm in combination with Leriche's syndrome in patient with fused kidney. *Khirurgiya. Zhurnal imeni N.I. Pirogova Pirogov = Russian Journal of Surgery*. 2014;4:49–52. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/khirurgiya-zhurnal-im-n-i-pirogova/2014/4/030023-12072014411>.

Информация об авторах:

Зотиков Андрей Евгеньевич, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник, хирург отделения хирургии сосудов, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27; e-mail: aezotikov@gmail.com

Гонтаренко Владимир Николаевич, к.м.н., сердечно-сосудистый хирург, научный сотрудник отделения сосудистой хирургии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27; e-mail: gontares@mail.ru

Ивандаев Александр Сергеевич, к.м.н., сердечно-сосудистый хирург отделения сосудистой хирургии, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница им М.П. Кончаловского» Департамента здравоохранения города Москвы; 124489, Россия, Москва, Зеленоград, ул. Каштановая аллея, д. 2, стр. 1

Цыганков Владимир Николаевич, д.м.н., миниинвазивный сосудистый хирург долгопрудненской центральной городской больницы; Долгопрудненская центральная городская больница; 141704, Московская обл., Долгопрудный, ул. Павлова, д. 2

Кутювая Александра Сергеевна, ординатор отделения сосудистой хирургии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27; e-mail: Alexandra.1996@mail.ru

Information about the authors:

Andrey E. Zotikov, Corr. Member of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Leading Researcher, Surgeon of the Vascular Surgery Department, Federal State Budgetary Institution «A.V. Vishnevsky National Medical Research Institute of Surgery» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St, Moscow, 117997, Russia; aezotikov@gmail.com

Vladimir N. Gontarenko, Cand. of Sci. (Med.), Cardiovascular Surgeon, Researcher of the Department of Vascular Surgery, Federal State Budgetary Institution «A.V. Vishnevsky National Medical Research Institute of Surgery» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St, Moscow, 117997, Russia; e-mail: gontares@mail.ru

Aleksandr S. Ivandayev, Cand. of Sci. (Med.), Cardiovascular Surgeon of the Department of Vascular Surgery, Moscow State Budgetary Healthcare Institution «M. Konchalovskiy City Clinical Hospital» of the Department of Healthcare of Moscow; 2/1, Kashtanovaya alleya, Zelenograd 124489, Russia

Vladimir N. Tsygankov, Dr. of Sci. (Med.), Mini-invasive Vascular Surgeon at the Dolgoprudny Central City Hospital; Dolgoprudny Central City Hospital; 2, Pavlova Str., Dolgoprudny, Moscow Region, 141704, Russia

Aleksandra S. Kutovaya, Resident Physician, Vascular Surgery Department, Federal State Budgetary Institution «A.V. Vishnevsky National Medical Research Institute of Surgery» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St, Moscow, 117997, Russia; Alexandra.1996@mail.ru



РЕМЕДИУМ

ГРУППА

НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ
РЫНКЕ РОССИИ
С 1995 ГОДА

- Печатные издания для всех участников фармынка
- Комплексная рекламная поддержка клиентов
- Организация и проведение мероприятий
- Разработка информационных материалов для коммуникационных программ
- Разработка AR и VR в обучающих и POS-материалах



Ремедиум

С НАМИ ВЫ УСПЕШНЕЕ!

Тел.: 8 495 780 3425 • remedium@remedium.ru • www.remedium.ru



Обзорная статья/Review article

Особенности хирургического лечения гигантских атеросклеротических аневризм брюшного отдела аорты

А.Е. Зотиков, e-mail: aezotikov@gmail.com

А.Ф. Харазов, e-mail: harazik@mail.ru

А.С. Кутювая[✉], ORCID: 0000-0001-7910-6665, e-mail: alexandra.1996@mail.ru

Е.Г. Мыльцев, e-mail: hessrud@gmail.com

Д.А. Лаврентьев, ORCID: 0000-0002-6480-6084, e-mail: lavrdoc94@gmail.com

В.А. Кульбак, e-mail: kulbachok@mail.ru

В.Г. Азнауров, e-mail: vaznaurov@ya.ru

Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27

Резюме

Статья посвящена особенностям хирургического лечения гигантских атеросклеротических аневризм брюшного отдела аорты. Гигантские аневризмы диаметром более 10 см являются крайне редкой патологией. В англоязычной литературе описано всего 33 наблюдения хирургического лечения пациентов с данной патологией. В статье приведены данные эпидемиологии на основе изученных нами публикаций. Представлены и проанализированы клинические случаи, описанные как в отечественной, так и в зарубежной литературе. На основе данных создана сводная таблица, в которой представлена исчерпывающая информация по накопленному на данный момент опыту в лечении гигантских аневризм аорты. В НИИЦ хирургии им. А.В. Вишневского с 1993 по 2019 г. выполнено более 600 операций по поводу аневризм брюшного отдела аорты, из которых девять – вмешательства по поводу гигантских аневризм. На данный момент это является самым большим опытом хирургии гигантских аневризм аорты, накопленным в рамках одного учреждения. В статье представлен анализ данных литературы в контексте результатов собственных наблюдений. Подробно обсуждены аспекты выбора метода хирургического лечения, преимущества и недостатки как открытых вмешательств, так и эндоваскулярных операций. Обсуждены особенности выбора хирургического доступа, подробно изложена техника выделения шейки аневризмы с детальным разбором дальнейшего хода операции. Представлен обширный визуальный материал – данные КТ, КТ-ангиографии, интраоперационных фотографий. Проанализированы исходы вмешательств, летальность послехирургического лечения гигантских аневризм – 0%, существенного отличия в morbidity нет в сравнении с хирургией аневризм меньшего размера.

Ключевые слова: гигантские аневризмы аорты, эндоваскулярная хирургия, аневризмэктомия, эндопротез, эндолик, аневризма аорты

Для цитирования: Зотиков А.Е., Харазов А.Ф., Кутювая А.С., Мыльцев Е.Г., Лаврентьев Д.А., Кульбак В.А., Азнауров В.Г. Особенности хирургического лечения гигантских атеросклеротических аневризм брюшного отдела аорты. *Атеротромбоз*. 2019;(2):116-128. doi: 10.21518/2307-1109-2019-2-116-128

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Aspects of surgical treatment of giant atherosclerotic abdominal aortic aneurysms

Andrey E. Zotikov, e-mail: aezotikov@gmail.com

Aleksandr F. Kharazov, e-mail: harazik@mail.ru

Aleksandra S. Kutovaya[✉], ORCID 0000-0001-7910-6665, e-mail: alexandra.1996@mail.ru

Evgeniy G. Myl'tsev, e-mail: hessrud@gmail.com

Dmitriy A. Lavrent'ev, ORCID 0000-0002-6480-6084, e-mail: lavrdoc94@gmail.com

Vladimir A. Kul'bak, e-mail: kulbachok@mail.ru

Vladimir G. Aznaurov, e-mail: vaznaurov@ya.ru

A.V. Vishnevsky National Medical Research Institute of Surgery; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

The article deals with some aspects of surgical treatment of giant atherosclerotic abdominal aortic aneurysms. Giant aneurysms measuring more than 10 cm in diameter are an extremely rare disorder. A total of 33 observations of surgical treatment of patients with this disorder are described in the English language literature. This article provides epidemiology data based on the

publications we studied. Clinical cases described in both domestic and foreign literature are presented and reviewed. A summary table has been created on the basis of the data, which provides comprehensive information on the experience accumulated over the given time in the treatment of gigantic aortic aneurysms. Over 600 surgeries for abdominal aortic aneurysms, of which nine interventions for gigantic aneurysms, have been performed in A.V.Vishnevsky National Medical Research Institute of Surgery. So far, this is the largest experience in surgery of gigantic aortic aneurysms accumulated in one institution. The article presents an analysis of literature data in the context of the results of our own observations. The aspects of choosing the surgical treatment method, the advantages and disadvantages of both open interventions and endovascular operations were considered in detail. The authors described in detail the features of the choice of surgical access, the technique for isolating the aneurysm neck with a detailed analysis of the further course of the operation. Extensive visual material is presented such as CT-, CT angiography scans, intraoperative photographs. The outcomes of interventions are analysed, the mortality rate of post-surgical treatment of giant aneurysms is 0%, there is no significant difference in morbidity in comparison with surgery of smaller aneurysms.

Keywords: giant aortic aneurysms, endovascular surgery, aneurysmectomy, endoprosthesis, endoleak, aortic aneurysm

For citation: Zotikov A.E., Kharazov A.F., Kutovaya A.S., Myltsev E.G., Lavrent'ev D.A., Kul'bak V.A., Aznaurov V.G. Aspects of surgical treatment of giant atherosclerotic abdominal aortic aneurysms. *Aterotromboz = Atherothrombosis*. 2019;(2):116-128. (In Russ.) doi: 10.21518/2307-1109-2019-2-116-128

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

ВВЕДЕНИЕ

Подходы к хирургическому лечению аневризм брюшного отдела аорты достаточно хорошо разработаны сосудистыми хирургами. В последние годы в англоязычной и отечественной литературе в основном обсуждаются исследования, посвященные изучению сравнительных результатов открытых и эндоваскулярных вмешательств. В то же время остается спорным ряд вопросов хирургического лечения больных с аневризмами при подковообразной почке, тазовой эктопии, ретроперитонеальном фиброзе, с воспалительной и гигантской аневризмам. В последние годы аневризмы размерами 4,1–4,9 см в диаметре обозначаются как «малые», аневризмы размером 5,0–5,9 см – как «средние», 6,0 см и более – как «большие» [1]. В то время как четких критериев «гигантских» аневризм не выработано, ряд авторов считают, что критерием включения аневризмы в группу «гигантских» является диаметр 10 см и более [1], другие – более 13 см [2].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ГИГАНТСКИХ АНЕВРИЗМ

Редкая встречаемость гигантских аневризм брюшной аорты обусловлена рядом факторов. С одной стороны, ранняя диагностика и выработанные показания для хирургических вмешательств позволяют проводить плановые

операции у подавляющего большинства пациентов при размере аневризмы 5,5–6,5 см. С другой стороны, при диаметре аневризмы более 8 см риск разрыва составляет от 30 до 50% в год [3], и больные не доживают до увеличения размеров аневризмы более 10 см. По данным Conway, у больных с аневризмами размером более 7 см разрыв аневризм происходил в среднем в течение 9 мес. [4]. В обзоре Vascular Study Group of New England частота встречаемости гигантских аневризм составила 0,1% из 4045 пациентов с аневризмами брюшной аорты [5]. На сегодняшний день факторов, препятствующих разрыву аневризм брюшной аорты больших размеров, не установлено [2]. Возможно, это связано с эластическим каркасом стенки аорты и активностью металлопротеиназ. Всего в англоязычной литературе с 1993 по 2016 г. описано 33 случая хирургического лечения гигантских аневризм диаметром 10 см и более, из них в 26 случаях – 13 см и более [2, 5–29] (табл. 1). Существуют и аневризмы-«рекордсмены»: четверо пациентов оперированы при диаметре аневризмы 25 см и более [2, 6, 20, 21]. Наибольшая по размерам аневризма, описанная в литературе, достигала диаметра 25,6 см. Это наблюдение было опубликовано в 2014 г.: пациент 79 лет был оперирован

ТАБЛИЦА 1. Доступные литературные данные и опыт авторов по хирургическому лечению гигантских AAA TABLE 1. Available literature and authors' experience on the surgical treatment of giant AAA														
Автор	Год	Возраст	Пол	Диаметр (мм)	Локализация	Поражение подвздошных артерий	Течение	Доступ	Прежалтие	Тип протеза	Осложнения	Койко-дни	Исход	Наблюдение (мес.)
Krivins [2]	1993	69	М	250	Инфраренальная	Билатеральное поражение	Асимптомное	Срединная лапаротомия	Ниже почечных артерий	Дакроновый 22x10	Нет	12	Жив	94
Shafei [10]	1994	84	М	150	Инфраренальная	Нет данных	Разрыв	Срединная лапаротомия	Нет данных	Линейный дакроновый	Нет	12	Жив	Нет данных
Schubert [26]	1995	75	М	135	Инфраренальная	Билатеральное поражение	Разрыв	Срединная лапаротомия	Ниже почечных артерий	Дакроновый 20x10	Нет	Нет данных	Жив	48
Villas-Cabello [2]	1997	74	М	200	Инфраренальная	Билатеральное поражение	Хронический разрыв	Срединная лапаротомия	Ниже почечных артерий	Дакроновый 26/22x10	Нет	7	Жив	12
Mii [7]	1999	64	М	100	Инфраренальная	Билатеральное поражение	Отграниченный разрыв	Срединная лапаротомия	Нет данных	Дакроновый 20x10	Нет	14	Жив	12
Woolgar [8]	2001	69	Ж	150	Инфраренальная (мультифакторная дегенерация)	Нет	Асимптомное	Нет данных	Нет данных	Линейный дакроновый	Нет	Нет данных	Жив	Нет данных
Bayam [9]	2007	76	М	150	Инфраренальная	Билатеральное поражение	Симптомное	Нет данных	Ниже почечных артерий	Бифуркационный дакроновый	Нет	19	Жив	6
Vural [11]	2007	73	М	160	Торako-абдоминальная аневризма IV типа	Нет	Симптомное	Срединная стерно-лапаротомия	Глубокий гипотермический циркуляторный арест	Линейный дакроновый	Нет	15	Жив	7
		69	М	100	Юкстаренальная	Нет	Симптомное	Срединная стерно-лапаротомия	Глубокий гипотермический циркуляторный арест	Нет данных	Нет	12	Жив	12
Ferrero [12]	2009	89	М	150	Инфраренальная	Нет	Разрыв	Срединная лапаротомия	Нет данных	Дакроновый 16x8	Нет	18	Жив	Нет данных

ТАБЛИЦА 1. Доступные литературные данные и опыт авторов по хирургическому лечению гигантских AAA
TABLE 1. Available literature and authors' experience on the surgical treatment of giant AAA

Автор	Год	Возраст	Пол	Диаметр (мм)	Локализация	Поражение подвздошных артерий	Течение	Доступ	Пережатие	Тип протеза	Осложнения	Койко-дни	Исход	Наблюдение (мес.)
Magaz [6]	2009	74	М	250	Инфраренальная	Билатеральное поражение	Разрыв	Нет данных	На уровне диафрагмы	Не протезировали	Интра-операционная остановка сердца		Смерть	-
		80	М	140	Инфраренальная	Нет	Разрыв и аорто-кавальная фистула	Средняя лапаротомия	Нет данных	Дакроновый 20 10	Поли-органная недостаточность	3	Сметь	-
		94	М	130	Инфраренальная	Нет	Разрыв	Средняя лапаротомия	На уровне диафрагмы	Дакроновый 20 10	Нет	8	Жив	Нет данных
Ebaugh [13]	2010	74	М	150	Инфраренальная	Левая ОПА	Асимптомное	Нет данных	Нет данных	Дакроновый 16 8	Нет	15	Жив	Нет данных
Mumoli [14]	2010	88	М	110	Инфраренальная	Правая ОПА	Асимптомное	Нет данных	Нет данных	Бифуркационный дакроновый	Нет	Нет данных	Жив	1
West [15]	2010	74	М	120	Юкстаренальная (воспалительная)	Нет	Симптомное	Средняя лапаротомия	Нет данных	Дакроновый 16 8	Нет	7	Жив	1
Ouyang [16]	2010	77	М	101	Юкстаренальная	Нет	Симптомное	Бедренный	Без пережатия	Фенестрированный эндопротез	Нет	14	Жив	12
Rosag [27]	2010	65	М	100	Юкстаренальная	Билатеральное поражение	Асимптомное	Нет данных	Выше почечных. Мягкая гипотермия с подмышечно-бедренным обходом с использованием АИК	Дакроновый 20 10	Нет	6	Жив	1,5
Rossini [17]	2013	75	М	107	Инфраренальная	Правая ОПА	Симптомное	Средняя лапаротомия	Нет данных	ПТФЭ 16 8	Нет	12	Жив	Нет данных
Kallappa [2]	2013	35	М	147	Юкстаренальная	Билатеральное поражение	Симптомное	Средняя лапаротомия	Нет данных	Дакроновый 16 8	Нет	5	Жив	8

ТАБЛИЦА 1. Доступные литературные данные и опыт авторов по хирургическому лечению гигантских AAA
TABLE 1. Available literature and authors' experience on the surgical treatment of giant AAA

Автор	Год	Возраст	Пол	Диаметр (мм)	Локализация	Поражение подвздошных артерий	Течение	Доступ	Прежкание	Тип протеза	Осложнения	Койко-дни	Исход	Наблюдение (мес.)
Sakakura [18]	2013	90	Ж	150	Инфраренальная	Нет	Симптомное (желтуха)	Не оперирована	Не оперирована	Не оперирована	Не оперирована	Смерть	—	
Sno [19]	2014	75	М	135	Инфраренальная	Билатеральное поражение	Разрыв	Средняя лапаротомия	Ниже почечных артерий	Дакроновый 14x7	Панкреатит, парапротеинемия, инфекция	Жив	24	
Rodrigues [20]	2014	79	М	256	Инфраренальная	Нет	Разрыв	Средняя лапаротомия	Выше почечных артерий	Линейный дакроновый	Острая почечная недостаточность, дыхательная недостаточность	Жив	Нет данных	
Pijć [23]	2014	76	М	133	Инфраренальная	Нет	Разрыв	Нет данных	Нет данных	Линейный ПТФЭ	Нет	Жив	Нет данных	
Yoshida [21]	2015	73	Ж	250	Инфраренальная	Нет	Разрыв и аорто-энтеральная фистула	Бедренный	Без переклатия	Эндопротез	Респираторный дистресс-синдром	Смерть	—	
Ullery [5]	2015	80	М	132	Инфраренальная	Билатеральное поражение	Симптомное	Нет данных	Нет данных	Дакроновый 16x8	Несостоятельность швов послеоперационной раны	Жив	Нет данных	
		71	М	155	Юкстаренальная	Нет	Симптомное	Нет данных	Выше почечных артерий	Дакроновый 18x9	Нет	Жив	Нет данных	
		71	М	148	Инфраренальная	Нет	Ограниченный разрыв	Нет данных	Выше почечных артерий	Нет данных	Острая почечная недостаточность	Жив	Нет данных	
Aurelian [24]	2017	64	М	198	Инфраренальная	Нет данных	Разрыв, симптомное	Нет данных	Ниже почечных артерий	Дакроновый 16x8	Ишемический колит, инфекционная пневмония, респираторный дистресс-синдром, септический шок	Смерть	—	

ТАБЛИЦА 1. Доступные литературные данные и опыт авторов по хирургическому лечению гигантских ААА
TABLE 1. Available literature and authors' experience on the surgical treatment of giant AAA

Автор	Год	Возраст	Пол	Диаметр (мм)	Локализация	Поражение подвздошных артерий	Течение	Доступ	Прежалтие	Тип протеза	Осложнения	Койко-дни	Исход	Наблюдение (мес.)
Droz [25]	2017	60	М	180	Инфраренальная	Билатеральное поражение	Асимптомное	Нет данных	Ниже почечных артерий	Полиэстеровый 16×8	Нет	6	Жив	3
Duijzer [22]	2018	76	М	206	Инфраренальная	Нет	Разрыв, симптомное	Нет данных	Ниже почечных артерий	Линейный ПФЭ	Нет	8	Жив	48
Kosaalan [29]	2018	67	М	229	Юкстаренальная	Левая ОПА	Эндолик IA типа через 7 лет после EVAR*	Переднебоковая торакотомия слева и средняя лапаротомия	Выше почечных артерий	Бифуркационный дакроновый	Ацидоз	1	Смерть	-
Meekel [28]	2019	83	М	180	Юкстаренальная	Билатеральное поражение	Повторный разрыв через 5 лет после EVAR, осложненного эндоликами III и IA типа	Нет данных	Ниже почечных артерий	Полиэстеровый 20×10	Нет	7	Жив	6
Опыт хирургического лечения гигантских ААА НИИЦ хирургии им. А.В. Вишневского														
Пациент О.	2006	78	М	100	Инфраренальная	Нет	Симптомное	Срединная лапаротомия	Ниже почечных артерий	Линейный «Север»	Нет	8	Жив	Нет данных
Пациент С.	2009	61	М	100	Инфраренальная	Правая ОПА	Симптомное	Срединная лапаротомия	Ниже почечных артерий	Бифуркационный «Север»	Нет	9	Жив	12 мес.
Пациент М.	2012	66	М	100	Инфраренальная	Нет	Асимптомное	Срединная лапаротомия	Ниже почечных артерий	Линейный «Поливиз»	Нет	7	Жив	36 мес., смерть в 2015 году от рака легких
Пациент Ш.	2016	54	М	100	Инфраренальная	Нет	Асимптомное	Срединная лапаротомия	Ниже почечных артерий	Линейный «Гортекс»	П/о грыжа	18	Жив	44 мес.
Пациент Ж.	2001	51	М	104	Интер-инфраренальная	Нет	Симптомное	ТФЛТ	Выше почечных артерий	Бифуркационный «Басек»	Диастаз краев п/о раны	30	Жив	120 мес.

Автор	Год	Возраст	Пол	Диаметр (мм)	Локализация	Поражение подвздошных артерий	Течение	Доступ	Прежащие	Тип протеза	Осложнения	Койко-дни	Исход	Наблюдение (мес.)
Пациент К.	2016	56	М	109	Инфраренальная	Нет	Симптомное	ТФЛТ	Выше почечных артерий	Линейный «Гортекс»	Нагноение лапаротомной раны	21	Жив	40 мес.
Пациент С.	2003	57	М	118	Инфраренальная	Нет	Асимптомное	Средняя лапаротомия	Ниже почечных артерий	Линейный «Север»	Нет	16	Жив	Нет данных
Пациент С.	2017	71	М	150	Инфраренальная	Правая ОПА	Симптомное	Средняя лапаротомия	Выше почечных артерий	Бифуркационный «Экофлон»	Нет	9	Жив	27 мес.
Пациент К.	2019	79	М	100	Инфраренальная	Нет	Асимптомное	Средняя лапаротомия	Ниже почечных артерий	Линейный «Экофлон»	Нет	10	Жив	6 мес.

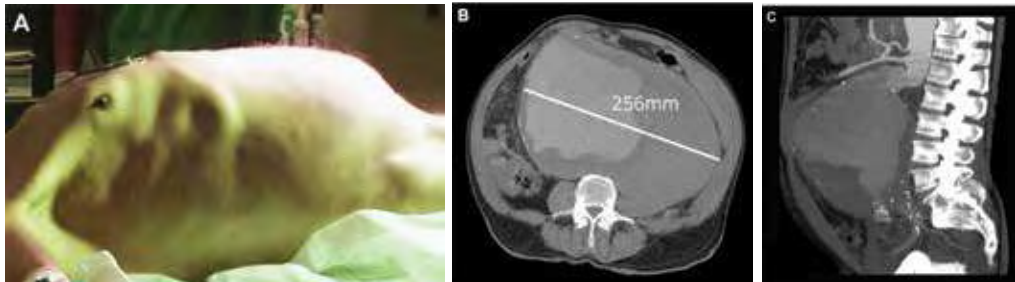
ТАБЛИЦА 1. Доступные литературные данные и опыт авторов по хирургическому лечению гигантских AAA
TABLE 1. Available literature and authors' experience on the surgical treatment of giant AAA

доктором Родригесом с коллегами по поводу разрыва [20]. Послеоперационный период осложнился острой почечной недостаточностью и дыхательной недостаточностью, в связи с этим проводился гемодиализ в течение более 30 дней. Пациент был выписан из стационара на 39 день. Отдаленные результаты этой операции неизвестны.

Большинство авторов, опубликовавших результаты хирургического лечения пациентов с гигантской аневризмой брюшной аорты, имели единичный опыт операции при данной патологии. Один из авторов описал два наблюдения [11] и двое описали по три наблюдения [5, 6].

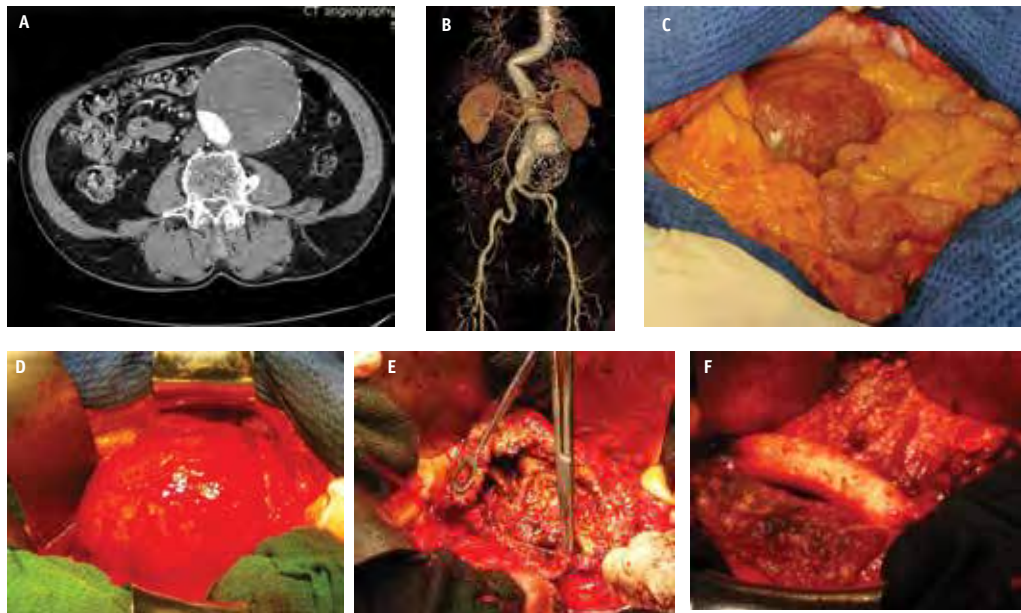
Обращают на себя внимание два случая развития гигантских AAA после ранее проведенного эндопротезирования по поводу AAA [28, 29]. В обоих случаях первично было проведено гибридное хирургическое вмешательство в объеме EVAR унилатеральным эндопротезом с бедренно-бедренным шунтированием. В одном случае пациент первично перенес эндопротезирование разорвавшейся AAA диаметром 90 мм, спустя 2 года диагностирован эндолик III типа и увеличение диаметра AAA до 120 мм, по этому поводу проведено эндопротезирование подвздошной артерии с переходом на дистальную ветвь ранее установленного эндопротеза; спустя еще 3 года произошел повторный разрыв AAA и диагностирован эндолик IA типа, а диаметр AAA достиг 180 мм [28]. Во втором случае была проведено эндопротезирование по поводу разрыва AAA диаметром 62 мм; в первый год наблюдения был обнаружен эндолик II типа из нижней брыжеечной артерии, который удалось устранить путем эмболизации спиралью; на 7-й год наблюдения пациент был экстренно оперирован в связи с развитием клиники гиповолемического шока. При обследовании выявлено увеличение диаметра аневризмы до 229 мм, и на фоне эндолика типа IA, к сожалению, через 6 ч после проведенной операции пациент скончался.

РИСУНОК 1. Наибольшая из описанных гигантских аневризм брюшного отдела аорты (из: [20]):
FIGURE 1. The largest of the described giant abdominal aortic aneurysms (from: [20])



A – вид пациента сбоку, контурированная аневризма; B, C – КТ-ангиограмма абдоминальной аорты

РИСУНОК 2. Пациент К. Аневризма инфраренального отдела аорты диаметром 10,0 см
FIGURE 2. Patient K. Aneurysm of the infrarenal aorta measuring 10 cm in diameter



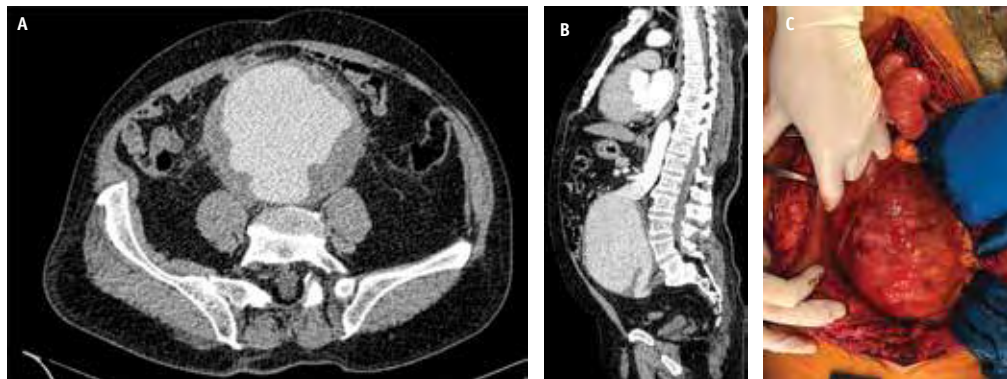
A – КТ-ангиограмма (аксиальный срез); B – 3D-реконструкция; C – вид гигантской аневризмы после лапаротомии; D – выделенная аневризма; E – вскрытая полость аневризматического мешка; F – рана после протезирования аорты

В НИИЦ хирургии им. А.В. Вишневого с 1993 по 2019 г. выполнено более 600 операций по поводу аневризм брюшного отдела аорты, из которых девять – вмешательства

по поводу гигантских аневризм. Диаметр аневризм у семи больных был от 100 до 110 мм, у одного больного – от 111 до 120 мм и у одного пациента – 150 мм.

РИСУНОК 3. Пациент С. Аневризма инфраренального отдела аорты диаметром 150 мм с эксцентрично расположенными тромботическими массами

FIGURE 3. Patient S. Aneurysm of the infrarenal aorta measuring 150 mm in diameter with eccentrically located thrombotic masses



А, В – КТ-ангиограмма (аксиальный срез), С – выделенная аневризма

ВЫБОР МЕТОДА ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

Подавляющее большинство пациентов с гигантскими аневризмами, случаи которых описаны в литературе, были оперированы открытым путем. Это связано с тем, что при гигантских аневризмах очень часто наблюдается выраженный изгиб шейки аневризмы (более 60°) или короткая шейка. Часто встречающийся пристеночный тромбоз может затруднять проксимальную фиксацию эндопротеза в просвете шейки аневризмы. На данный момент имеются только два сообщения об эндоваскулярном лечении гигантских AAA. Первое [16] – сообщение об эндоваскулярном лечении симптомной параренальной аневризмы. Второе наблюдение представлено в [21]; здесь использован стандартный бифуркационный эндопротез при лечении пациента с гигантской AAA. Авторы отмечали, что в обоих случаях эндопротезирование сопровождалось значительными техническими трудностями. Так, в первом случае потребовалась установка браншированного эндопротеза, что было связано с проблемой

позиционирования. Оба случая демонстрируют, что из-за множественных анатомических ограничений эндоваскулярное лечение гигантских аневризм аорты связано с рядом особенностей.

ХИРУРГИЧЕСКАЯ ТЕХНИКА И ТРУДНОСТИ ПРИ ГИГАНТСКИХ АНЕВРИЗМАХ БРЮШНОЙ АОРТЫ

Хирургический доступ. На операциях по поводу гигантских AAA применяются полная срединная и поперечная лапаротомия. При распространении аневризмы на супраренальный отдел аорты методом доступа остается торакофренолюмботомия по 9-му межреберью слева. Билатеральный субкостальный доступ может явиться альтернативой торакофренолюмботомии и обеспечить удобную экспозицию и контроль над проксимальным отделом брюшной аорты при юкстаренальных и супраренальных аневризмах. Кроме того, этот доступ облегчает манипуляции на аорте в месте отхождения почечных артерий и чревного ствола. При наличии гигантской аневризмы аорты часто требуется пережатие почечных артерий [6].

Выделение шейки аневризмы. Гигантские аневризмы нарушают синтопию органов в брюшной полости и забрюшинном пространстве. Масс-эффект аневризмы приводит к смещению брыжейки кишки и левой почки. Большие размеры аневризматического мешка осложняют мобилизацию шейки аневризмы и подвздошных артерий. В литературе отмечено, что наложение зажима на проксимальную шейку аневризмы ниже места отхождения почечных артерий может быть затруднено [6]. Инфраренальный отдел аорты часто ограничен сверху левой почечной веной, перекидывающейся спереди от аорты слева направо, и такое ограничение может способствовать образованию извитости аорты [5, 6]. При гигантских AAA имеются плотные сращения аневризматического мешка с прилежащими органами брюшной полости, особенно это часто встречается при гигантских AAA воспалительного генеза.

Для наложения зажима на шейку аневризмы, которая, как правило, прикрыта верхним полюсом аневризмы, можно использовать три приема:

Выделение аорты через малый сальник (в этом случае снижается риск повреждения аорты и левой почечной вены, но может увеличиваться время пережатия аорты выше почечных артерий). По мнению ряда авторов, пережатие аорты выше уровня чревного ствола является безопасным методом, позволяющим выполнить реконструкцию аорты без существенного увеличения риска осложнений [2].

Перевязка нижней брыжечной вены, выделение верхнего края левой почечной вены и наложение зажима на аорту выше почечных артерий.

Перевязка левой почечной вены во время открытой реконструкции AAA. Этот прием значительно улучшает обзор проксимальной части аневризматического мешка, что облегчает пережатие аорты и реконструктивный этап с наложением проксимального анастомоза между аортой

и протезом. Опыт Миланского института San Raffaele показал, что эта процедура достаточно безопасна, однако пересечение левой почечной вены возможно при условии сохранения надпочечниковой и гонадной вен, в противном случае требуется ее восстановление [2].

Другим решением проблемы ограниченно доступа к шейке аневризмы является введение баллона-окклюдера в просвет аорты через периферический артериальный доступ. Еще одним приемом является использование аортального компрессора. Мы в двух случаях использовали этот прием, что было продиктовано сложностями выделения супраренального отдела аорты. Установление контроля над проксимальным отделом аорты – наиболее сложный этап операции

Основной этап операции. Вскрытие аневризматического мешка открывает вид на широкую шейку мешка, которая может быть использована для наложения анастомоза стандартным способом. В большинстве случаев левая почечная вена отводится кверху, иногда книзу в зависимости от анатомических особенностей для облегчения наложения проксимального анастомоза.

Дистальный анастомоз формируется с бифуркацией аорты в случае линейного протезирования аорты и с подвздошными, а иногда бедренными артериями в случае бифуркационного протезирования. Как уже было отмечено выше, часто встречается аневризматическое расширение и патологическая извитость подвздошных артерий [6]. Чаще всего расширение аорто-подвздошного сегмента заканчивается на уровне общих подвздошных артерий, что позволяет выполнить стандартное аорто-би-подвздошное протезирование без реваскуляризации внутренней подвздошной артерии. В некоторых случаях аневризматический мешок включает в себя дистальные отделы подвздошных артерий. В этой ситуации восстановление внутренних подвздошных артерий может быть затруднено даже

при формировании анастомоза с применением парашютной методики [2].

При больших и пролонгированных аневризмах подвздошных артерий и затруднениях при наложении зажима на интактный участок артерии мы использовали технику введения катетера Фолея через вскрытый просвет аневризматического мешка в просвет подвздошной артерии. Альтернативой использованию катетера Фолея может быть применение баллона большого диаметра для ангиопластики. При невозможности формирования дистального анастомоза с подвздошными артериями просвет артерий ушивается, а дистальный анастомоз формируется на уровне общих бедренных артерий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день в ИХВ накоплен самый большой опубликованный опыт лечения больных с гигантскими аневризмами брюшной аорты (девять пациентов с ААА диаметром 100 мм и более, из которых в одном случае диаметр ААА был 150 мм). В нашей серии наблюдений мы не имели летальных исходов, а риск послеоперационных осложнений значительно не отличается от рисков хирургического лечения ААА меньшего диаметра.

Поступила / Received 18.11.2019

Отрецензирована / Review 05.12.2019

Принята в печать / Accepted 06.12.2019

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Zarins C.K., Crabtree T., Bloch D.A., Arko F.R., Ouriel K., White R.A. Endovascular aneurysm repair at 5 years: Does aneurysm diameter predict outcome? *J Vasc Surg.* 2006;44(5):920–929. doi: 10.1016/j.jvs.2006.06.048.
- Castelli P.M., Piffaretti G., Laddaga S., Ferraro S., Franchin M. Complex abdominal aortic aneurysm open repair: giant aneurysm, venous anomalies and renal arteries anatomical variants. In: Chiesa R., Setacci C., Castelli P.M. (eds.). *Tips and tricks in open vascular surgery.* Torino, 2017.
- Brewster D.C., Cronenwett J.L., Hallett J.W.Jr., Johnston K.W., Krupski W.C., Matsumura J.S. Guidelines for the treatment of abdominal aortic aneurysms. Report of a subcommittee of the Joint Council of the American Association for Vascular Surgery and Society for Vascular Surgery. *J Vasc Surg.* 2003;37(5):1106–1117. doi: 10.1067/mva.2003.363.
- Conway K.P., Byrne J., Townsend M., Lane I.F. Prognosis of patients turned down for conventional abdominal aortic aneurysm repair in the endovascular and sonographic era: Szilagyi revisited? *J Vasc Surg.* 2001;33(4):752–757. doi: 10.1067/mva.2001.112800.
- Ullery B.W., Itoga N.K., Lee J.T. Giant Abdominal Aortic Aneurysms: A Case Series and Review of the Literature. *Vascular and Endovascular Surgery.* 2015;49(8):242–246. doi: 10.1177/1538574415617554.
- Maras D., Lioupis C., Moulakakis K.G., Sfyroeras G., Pavlidis P., Bountouris I., Bessias N., Andrikopoulos V. Giant abdominal aortic aneurysms: clinical and technical considerations. *Acta Chir Belg.* 2009;109:376–380. doi: 10.1080/00015458.2009.11680442.
- Mii S., Mori A., Yamaoka T., Sakata H. Penetration by a huge abdominal aortic aneurysm into the lumbar vertebrae: report of a case. *Surg Today.* 1999;29(12):1299–1300. doi: 10.1007/BF02482229.
- Woolgar J.D., Robbs J.V. Giant abdominal aortic aneurysm secondary to intimomedial mucoid degeneration. *Postgraduate Medical Journal.* 2001;77:782. doi: 10.1136/pgmj.77.914.782.
- Bayam L., Tait W.F., Macartney I.D. Successful repair of a giant abdominal aortoiliac aneurysm in a Jehovah's Witness. *Vascular and Endovascular Surgery.* 2007;41(5):460–462. doi: 10.1177/1538574407303172.
- Shefeh H., Attar A., Alebrahim K. Ruptured Large Abdominal Aortic Aneurysm in a Centenarian: A Case Report with a Favorable Outcome. *Vascular and Endovascular Surgery.* 1994;28(6):437–440. doi: 10.1177/153857449402800610.
- Vural H., Türk T., Göncü T., Yalçınkaya S., Yavuz S., Ozyazicioğlu A. Giant size abdominal aortic aneurysm repair using open proximal anastomosis under hypothermic circulatory arrest: a report of two cases. *J Vasc Surg.* 2007;46:363–365. doi: 10.1016/j.jvs.2007.03.018.
- Ferrero E., Gaggiano A., Berardi G., Ferri M., Piazza

- S., Viazzo A., et al. Giant infrarenal aortic aneurysm: a huge size of 15 cm on diameter. *Minerva Chir.* 2009;64:321–322. Available at: <https://www.minervamedica.it/en/journals/minerva-chirurgica/article.php?cod=R06Y2009N03A0321>.
13. Ebaugh J.L., Raffetto J.D. Images in clinical medicine. Giant abdominal aortic aneurysm. *N Engl J Med.* 2010;362(1):66. doi: 10.1056/NEJMicm0808225.
 14. Mumoli N., Invernizzi C., Luschi R., Carmignani G., Camaiti A., Bocci L., Milianelli S., et al. Images in cardiovascular medicine: Giant abdominal aortic aneurysm. *Circulation.* 2010;122(3):e392–393. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.946442.
 15. West C.A.Jr., Khan I.R., Doucet L., Boudreaux M.B., Johnson L.W. Giant pararenal abdominal aortic aneurysm. *Ann Vasc Surg.* 2010;24(7):950.e3–950.e6. doi: 10.1016/j.avsg.2010.01.013.
 16. Ouyang C., Liang H. Urgent interventional bilateral renal artery fenestration for giant pararenal abdominal aortic aneurysm with upper digestive tract obstruction. *J Vasc Surg.* 2010;52(4):1048–1051. doi: 10.1016/j.jvs.2010.05.009.
 17. Rossini A., Simoni G. Giant abdominal aortic aneurysm. *Vasc Med.* 2013;18(3):149–150. doi: 10.1177/1358863X13484962.
 18. Sakakura K., Takayashiki N., Tokuda Y., Satoh H. Biliary Tract Compression Caused by a Giant Abdominal Aneurysm. *Intern Med.* 2013;52(8):925. doi: 10.2169/internalmedicine.52.9121.
 19. Cho J., Jung H., Kim H.K., Huh S. Open Repair of Ruptured Huge Aorto-Iliac Aneurysm: Warning of Colon Ischemia. *Vasc Specialist Int.* 2014;30(2):76–79. doi: <https://doi.org/10.5758/vsi.2014.30.2.76>.
 20. Rodrigues H., Bastos Gonçalves F., Ferreira M.E. Giant aneurysm of the abdominal aorta. *J Vasc Surg.* 2014;59(3):826–827.
 - 10.1016/j.jvs.2012.09.010.
 21. Yoshida R.A., Yoshida W.B., Kolvenbach R., Jaldin R.G., Sobreira M.L., Hirga M. Endovascular repair of a complex giant infrarenal abdominal aortic aneurysm. *Vascular.* 2015;23(5):534–538. doi: 10.1177/1708538114552316.
 22. Duijzer C., Schuurts T.C., Wisselink W. Giant, 20 cm Diameter, Ruptured Abdominal Aortic Aneurysm: A Case Report. *EJVES Short Rep.* 2019;42:18–20. doi: 10.1016/j.ejvssr.2018.11.005.
 23. Piljić D., Tabaković M., Kusturica A., Piljić D., Hajdarević A., Klokočovnik T. Giant ruptured abdominal aortic aneurysm. *Saudi Med J.* 2014;35(10):1283–1284. Available at: <https://www.smj.org.sa/index.php/smj/article/view/9020/6613>
 24. Aurelian S.V., Adrian M., Dan B., Bruno S., Alexandru O., Catalin T., Octavian A. Giant Infrarenal Aortic Aneurysm Rupture Preceded by Left Lower Limb Motor Deficit. *Ann Vasc Surg.* 2017;43:317.e11–317.e14. doi: 10.1016/j.avsg.2017.03.182.
 25. Droz N.M., Miner J., Pecchioni L. An 18-cm unruptured abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg Cases Innov Tech.* 2017;3(1):16–19. doi: 10.1016/j.jvscit.2016.10.008.
 26. Schubert F. Giant aneurysm of the abdominal aorta. *Australian Radiology.* 1995;39(1):58–60. doi: 10.1111/j.1440–1673.1995.tb00233.x/
 27. Pocar M., Moneta A., Passolunghi D., Donatelli F. Femoro-axillary cardiopulmonary bypass for giant abdominal aortic aneurysm repair prior to staged cardiac operation for ischaemic cardiomyopathy. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2010;37(4):972–974. doi: 10.1016/j.ejcts.2009.09.033.
 28. Meekel J.P., van Schaik T.G., van Zeeland M.L.P., Yeung K.K., Hoksbergen A.W.J. Repeat Rupture of a Giant Abdominal Aortic Aneurysm after EVAR. *EJVES Short Rep.* 2019;42:15–17. doi: 10.1016/j.ejvssr.2018.12.001.
 29. Kocaaslan C., Aldag M., Kehlibar T., Yilmaz M., Aydin E., Ketenci B. Open repair of a type Ia endoleak

Информация об авторах:

Зотиков Андрей Евгеньевич, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник, хирург отделения хирургии сосудов, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27; e-mail: aezotikov@gmail.com

Харазов Александр Феликсович, к.м.н., старший научный сотрудник, хирург отделения сосудистой хирургии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27; e-mail: harazik@mail.ru

Куговая Александра Сергеевна, ординатор отделения сосудистой хирургии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27; e-mail: Alexandra.1996@mail.ru

Мыльцев Евгений Геннадьевич, ординатор отделения сосудистой хирургии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27; e-mail: hessrud@gmail.com

Лаврентьев Дмитрий Александрович, ординатор отделения сосудистой хирургии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27; e-mail: lavrdoc94@gmail.ru

Кульбак Владимир Алексеевич, к.м.н., научный сотрудник, хирург отделения хирургии сосудов, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27; e-mail: kulbachok@mail.ru

Азнауров Владимир Григорьевич, младший научный сотрудник отделения рентгенологии и магнитно-резонансных исследований, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А. В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27; e-mail: vaznaurov@ya.ru

Information about the authors:

Andrey E. Zotikov, Corr. Member of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Leading Researcher, Surgeon of the Vascular Surgery Department, Federal State Budgetary Institution «A.V. Vishnevsky National Medical Research Institute of Surgery» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia; aezotikov@gmail.com

Aleksandr F. Kharazov, Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher, Surgeon of Vascular Surgery Department, Federal State Budgetary Institution «A.V. Vishnevsky National Medical Research Institute of Surgery» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia; harazik@mail.ru

Aleksandra S. Kutovaya, Resident Physician, Vascular Surgery Department, Federal State Budgetary Institution «A.V. Vishnevsky National Medical Research Institute of Surgery» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia; Alexandra.1996@mail.ru

Evgeniy G. Myl'tsev, Resident Physician, Vascular Surgery Department, Federal State Budgetary Institution «A.V. Vishnevsky National Medical Research Institute of Surgery» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia; hessrud@gmail.com

Dmitriy A. Lavrent'ev, Resident Physician, Vascular Surgery Department, Federal State Budgetary Institution «A.V. Vishnevsky National Medical Research Institute of Surgery» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia; lavrdoc94@gmail.ru

Vladimir A. Kulbak, Cand. of Sci. (Med.), Researcher, Surgeon of Vascular Surgery Department, Federal State Budgetary Institution «A.V. Vishnevsky National Medical Research Institute of Surgery» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia; kulbachok@mail.ru

Vladimir G. Aznaurov, Senior Researcher, X-ray Radiography and MRI Department, Federal State Budgetary Institution «A.V. Vishnevsky National Medical Research Institute of Surgery» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia; vaznaurov@ya.ru

В медицине главным лекарством
является сам врач



МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ



Журнал для практикующих
врачей различных
специальностей.

Каждый номер посвящен
одному из разделов медицины.

- Как лечить?
- Чем лечить?
- Эффективность лечения
- Экономическая приемлемость лечения



РЕМЕДИУМ
ГРУППА

Тел.: 8 495 780 3425
www.remidium.ru
remidium@remidium.ru

www.med-sovet.pro



Краткое сообщение/Brief report

Клинический случай лизиса тромба ушка левого предсердия на фоне терапии дабигатраном у пациента с фибрилляцией предсердий, ранее получавшего варфарин

Т.А. Барбашина[✉], ORCID: 0000-0001-7656-2921, e-mail: kurskmed@mail.ru

О.Ю. Махова, ORCID: 0000-0003-1940-9204, e-mail: kurskmed@mail.ru

Курский государственный медицинский университет; 305041, Россия, Курск, ул. К. Маркса, д. 3

Резюме

Описывается клиническое наблюдение тромбоза ушка левого предсердия у пациента 46 лет с впервые возникшей фибрилляцией предсердий на фоне приема варфарина; обсуждается дальнейшая тактика ведения больного. Вследствие неэффективности медикаментозной кардиоверсии (КВ) и необходимости восстановления синусового ритма планировалась электрическая КВ. Перед плановым восстановлением ритма была выполнена чреспищеводная эхокардиография и выявлен тромб в ушке левого предсердия. Учитывая, что пациент длительно находился на адекватной терапии варфарином, было принято решение назначить препарат из группы прямых пероральных антикоагулянтов дабигатрана этексилат в дозе 150 мг 2 р/сут сроком на 8 недель. Контрольное чреспищеводное эхокардиографическое исследование констатировало растворение тромба.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, дабигатрана этексилат, тромб ушка левого предсердия, чреспищеводная эхокардиография

Для цитирования: Барбашина Т.А., Махова О.Ю. Клинический случай лизиса тромба ушка левого предсердия на фоне терапии дабигатраном у пациента с фибрилляцией предсердий, ранее получавшего варфарин. *Атеротромбоз*. 2019;(2):130-136. doi: 10.21518/2307-1109-2019-2-130-136

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

A clinical case of lysis of thrombus in the left atrial appendage in a patient with atrial fibrillation previously treated with warfarin

Tat'yana A. Barbashina[✉], ORCID: 0000-0001-7656-2921, e-mail: kurskmed@mail.ru

Olesya Yu. Makhova, ORCID: 0000-0003-1940-9204, e-mail: kurskmed@mail.ru

Kursk State Medical University; 3, K. Marxa St., Kursk, 305041, Russia

Abstract

The article describes the clinical observation of LAA thrombosis in a 46-year-old patient with atrial fibrillation that first occurred during taking warfarin; discusses further management of the patient. Due to inefficacy of medical cardioversion (CV) and the need to restore sinus rhythm, electric CV was planned. Before the planned restoration of the rhythm, transesophageal echocardiography was performed and a thrombus in the LAA was detected. Given that the patient had been on adequate warfarin therapy for a long time, it was decided to prescribe a drug from the direct oral anticoagulants group dabigatran etexilate at a dose of 150 mg BID for 8 weeks. The control transesophageal echocardiographic examination showed evidence of complete lysis of thrombus.

Keywords: Atrial fibrillation, dabigatran etexilate, left atrial thrombus, transesophageal echocardiography

For citation: Barbashina T.A., Makhova O.Yu. A clinical case of lysis of thrombus in the left atrial appendage in a patient with atrial fibrillation, previously treated with warfarin. *Atherothrombosis = Atherothrombosis* 2019;(2):130-136. (In Russ.) doi: 10.21518/2307-1109-2019-2-130-136

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

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время тромбоз ушка левого предсердия (УЛП) рассматривается как источник тромбоемболии у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП), а следовательно, как

причина кардиоэмболического инсульта. По данным литературы, при чреспищеводной эхокардиографии (ЧПЭхоКГ) перед кардиоверсией (КВ) тромб УЛП выявляется в 8–25,6% случаев [1–4].

На сегодняшний день нет достаточной доказательной базы по тактике ведения пациентов с тромбом УЛП. Остается много вопросов, связанных с оптимальной медикаментозной терапией в подобных ситуациях. Какой антикоагулянт предпочтительнее использовать в том или ином случае при обнаружении тромба в УЛП? Какова оптимальная продолжительность такой терапии? В связи с этим клиническое наблюдение, демонстрирующее эффективность прямого перорального антикоагулянта (ППАКГ, ранее называемых НОАК) дабигатрана этексилата, представляет большой практический интерес.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ

Пациент: мужчина 46 лет, рост 194 см, вес 110 кг. Благоприятный семейный анамнез: среди родственников не наблюдалось эмболий, аритмии, кровотечений.

Клинический диагноз. Идиопатическая фибрилляция предсердий, впервые возникшая. Неэффективная попытка медикаментозной кардиоверсии (амиодароном). Варфаринотерапия. Тромбоз ушка левого предсердия. Электрическая кардиоверсия с восстановлением синусового ритма. ХСН 0 (ФК 0).

Шкала симптомов EHRA I. Шкалы CHA2DS2VASc = 0. HASBLED = 0.

История заболевания. Пациент был подвергнут госпитальному медицинскому обследованию перед направлением в служебную командировку. Участвовал в боевых действиях. Во время интенсивной психоэмоциональной и физической нагрузки впервые ощутил дискомфорт в прекардиальной области. Не придав этому значения, продолжал несение службы. После возвращения из командировки, через 1 неделю после вышеописанных событий, был направлен на медицинскую реабилитацию. Самочувствие оценивал как хорошее. Жалоб не предъявлял. На ЭКГ была зарегистрирована фибрилляция предсердий с ЧСС около 90 уд/мин. По данным трансторакальной эхокардиографии патологии не выявлено. Со стороны других систем и органов — без патологии.

Ход основных последующих событий отражен на *рисунке 1*.

Начата антикоагулянтная терапия антагонистом витамина К (АВК) варфарином с достижением МНО 2,6 на дозе 6,25 мг (2,5 таблетки Варфарина Никомед). Назначена антиаритмическая терапия по схеме: «насыщающая» доза амиодарона (1200 мг/сут до достижения суммарной дозы 10 г (в течение 9 дней) с последующим переходом на поддерживающую дозу 400 мг/сут). Восстановления ритма не произошло.

РИСУНОК 1. Основные события в истории болезни пациента
FIGURE 1. Key events in the patient's medical history



Был выписан с рекомендациями продолжить прием варфарина 6,25 мг и амиодарона в амбулаторных условиях. Определение МНО производилось на протяжении 1,5 мес. трехкратно (МНО 2,5; 2,8; 2,9). У больного сохранялась ФП.

В связи с тем, что у пациента имел место первый эпизод ФП, отсутствовала структурная патология сердца, было принято решение о проведении плановой электрической КВ. Он был повторно госпитализирован. При ЧПЭхоКГ обнаружен тромб в УЛП (рис. 2).

В связи с наличием тромбоза от проведения КВ решено было воздержаться и продолжить терапию амиодароном, заменить варфарин на прямой ингибитор тромбина дабигатрана этексилат (Прадакса) в дозе 150 мг x 2 раза в сутки. При контрольной ЧПЭхоКГ через 8 недель тромб в УЛП не визуализировался (рис. 3).

Была проведена электрическая КВ с восстановлением синусового ритма. Рекомендовано продолжить прием дабигатрана этексилата в течение 4 недель.

На протяжении 1,5 лет наблюдения за пациентом сохранялся синусовый ритм, признаков тромбоэмболических осложнений не

РИСУНОК 2. Тромб в ушке левого предсердия
FIGURE 2. A thrombus in the LAA



РИСУНОК 3. Сонограмма левого предсердия после терапии дабигатраном этексилатом
FIGURE 3. Sonogram of the left atrium after therapy with dabigatran etexilate



было. Пациент вернулся к основной профессиональной деятельности.

ОБСУЖДЕНИЕ

На наш взгляд, приведенный клинический случай интересен несколькими аспектами. Во-первых, он является очередной яркой иллюстрацией того, что тромбоз УЛП возможен у пациентов с низким риском: при впервые возникшей ФП, при отсутствии структурных и функциональных изменений в сердце. В настоящее время известно, что вероятность тромбоза повышается с увеличением количества факторов риска (шкалы ФР), зависит от анатомии ЛП и его ушка [5–7].

Во-вторых, интересен тот факт, что тромб обнаружен на фоне длительной, адекватной варфаринотерапии. По всей видимости, возможны два сценария событий: тромб имел место в УЛП до назначения варфарина, но не был визуализирован при трансторакальной ЭхоКГ, или тромб УЛП сформировался за период варфаринотерапии.

И тот и другой вариант приводит к выводу, что варфарин даже в целевом диапазоне МНО (в нашем случае МНО устойчиво находилось в диапазоне 2,5–2,9) при длительности терапии не менее рекомендуемой (в нашем исследовании 2 месяца) не гарантирует профилактику образования и лизис тромба УЛП.

Несмотря на это, в связи с отсутствием альтернативного варианта лечения, варфарин многие десятилетия используется для лизиса тромба у лиц с ФП, что отражено в современных рекомендациях с классом и уровнем доказательств IC [8].

История КВ показывает, что риск системных ТЭ при КВ составляет от 1 до 5%. По результатам наблюдательных исследований 60–70-х годов применение АВК при КВ позволило снизить риск развития тромбоэмболий до 0,5–1,6% [9].

За последнее десятилетие ППАКГ продемонстрировали как минимум не меньшую эффективность в профилактике клинических последствий тромбоза ЛП у лиц с ФП при более высокой безопасности проводимой терапии [10–12].

Результаты субанализов в трех исследований RE-LY, ROCKET-AF, ARISTOTLE показали, что ППАКГ по крайней мере не уступают варфарину по эффективности и безопасности в профилактике тромбоэмболических осложнений после кардиоверсии у больных с неклапанной ФП [13, 14].

В то же время на фоне даже длительно проводимой антикоагулянтной терапии как варфарин, так и исследуемым препаратом у ряда лиц был выявлен тромбоз УЛП. Так, в рамках ретроспективного исследования RE-LY было выполнено 1 983 кардиоверсии у 1 270 пациентов. При ЧПЭхоКГ частота выявления тромбоза УЛП в группах не различалась: в группе дабигатрана 110 мг — 1,8%, в группе дабигатрана 150 мг — 1,2% и группе варфарина — 1,1%. Частота мозгового инсульта и системной эмболии за 30 дней после кардиоверсии также достоверно не различалась и составила 0,8, 0,3, 0,6% соответственно [15].

В последующем интенсивно изучался вопрос о применении ППОАК как альтернативного варфарину способа профилактики тромбоэмболических осложнений при КВ. На возможность использования при подготовке к КВ, в частности, дабигатрана указывается в новых Рекомендациях Европейского Общества Ритма Сердца (EHRA) 2018 г. по использованию невитамин-К-оральных антикоагулянтов у пациентов с неклапанной ФП [16].

Однако долгое время в исследованиях не ставился вопрос об эффективности НОАК в сравнении с варфарином по лизированию выявленного тромба как первичная цель. По мере внедрения в широкую клиническую практику НОАК стали появляться сообщения о возможности растворения тромба в ушке ЛП при применении этого класса препаратов у пациентов с неклапанной ФП, подтвержденные динамикой ЧП ЭхоКГ. Они были представлены или описанием отдельных клинических случаев, или результатами нескольких небольших наблюдательных исследований, проведенных по разным протоколам [17, 18].

В ретроспективном исследовании Mitamura и соавт. [19] у 198 пациентов изучали эффективность варфарина и дабигатрана в дозах 110 и 150 мг в профилактике тромбоэмболических событий до и после электрической кардиоверсии. У 8 пациентов с обнаруженным тромбом в ЛП с целью растворения тромба УЛП была увеличена доза и длительность терапии дабигатраном. Малый объем выборки, отсутствие сравнения не позволяют судить об эффективности дабигатрана в лизисе тромба УЛП.

Мазур В.В. и соавт. описано, что при ЧПЭхоКГ тромб в УЛП был выявлен у 37 (15,0%) из 246 больных фибрилляцией предсердий, подготовленных к восстановлению синусового ритма. Адекватную антикоагулянтную терапию получали 184 (74,8%) пациента, и на ее фоне тромбоз был выявлен в 9,2% случаев. При использовании варфарина терапия была адекватной в 66,5% случаев, при использовании новых оральных

антикоагулянтов (НОАК) — в 93,4% ($p < 0,001$). На фоне адекватного лечения предсердный тромбоз был выявлен у 11,5% получавших варфарин и у 5,6% получавших НОАК ($p > 0,05$). Медиана «выживаемости» выявленного при первом исследовании тромба равна 2 месяцам при лечении варфарином и 1 месяцу при лечении НОАК ($p < 0,05$) [20].

Xing X.F. и соавт. описали результаты применения дабигатрана в дозе по 150 мг 2 раза в день у 58 пациентов с фибрилляцией предсердий с тромбом в УЛП [21]. После антикоагулянтного лечения в течение 3 месяцев у 15 больных наблюдалось полное растворение (25,9%), тромб у 21 больного значительно уменьшился. Был сделан вывод, что эффективная скорость растворения — у 62,1% больных. К сожалению, в исследовании контрольной группы не было.

Для оценки возможности растворения тромбов ЛП на фоне приема дабигатрана в сравнении с антагонистами витамина К в настоящее время проводится многоцентровое проспективное рандомизированное исследование RE-LATED AF [22]. Исчезновение или уменьшение размеров тромба запланировано оценивать через 3 и 6 недель приема орального АК. Влияние апиксабана на тромбы ЛП изучается в рамках фрагмента многоцентрового проспективного рандомизированного исследования EMANATE [23].

В нашем клиническом случае тромб выявлен на фоне адекватной рекомендованной варфаринотерапии с достижением целевого МНО. Неэффективность стандартного подхода

побудила нас отклониться от рекомендаций и назначить полную дозу дабигатрана 150 мг x 2 раза в ожидании достижения более выраженной и стабильной гипокоагуляции с последующим растворением тромба. Наступивший лизис тромба подтвердил нашу гипотезу.

ВЫВОДЫ

Анализ данного клинического случая позволяет сделать следующие выводы:

Отсутствие факторов риска тромбоза (CHA₂DS₂-VASc = 0) не исключает наличие тромба УЛП даже у пациентов с впервые возникшей, непродолжительной ФП.

Рекомендуемая варфаринотерапия как способ профилактики тромбоэмболических событий при кардиоверсии не гарантирует отсутствие тромба УЛП.

Дабигатрана этексилат (Прадакса) в дозе 150 мг x 2 раза в сутки способен потенцировать лизирование тромба УЛП.

Определение низкого риска тромбоза УЛП, отсутствие признаков тромбоза при трансторакальной ЭхоКГ, адекватная антикоагулянтная терапия не гарантируют отсутствие тромба в УЛП у пациентов с ФП. В связи с этим следует настойчивее (активнее) применять ЧПЭхоКГ, более ответственно подходить к организации антикоагулянтной терапии при подготовке пациента к кардиоверсии.

Поступила/Received 31.10.2019

Отрецензирована/Review 19.11.2019

Принята в печать/Accepted 23.11.2019

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Seidl K., Rameken M., Drögemüller A., Vater M., Brandt A., Schwacke H., Bergmeier C., Zahn R., Senges J. Embolic events in patients with atrial fibrillation: value of transesophageal echocardiography to guide directcurrent cardioversion *J Am Coll Cardiol.* 2002 May 1;39(9):1436-42. doi: 10.1016/s0735-1097(02) 01785-0.
2. Ayirala S., Kumar S., O'Sullivan D. M., Silverman D.I. Echocardiographic predictors of left atrial appendage thrombus formation. *J Am Soc Echocardiogr.* 2011;24(5):499-505. doi: 10.1016/j.echo.2011.02.010.
3. Панченко Е. П., Добровольский А. Б. *Тромбозы в кардиологии. Механизмы развития и возможности терапии.* М.: Спорт и культура; 1999. с. 217.

- Panchenko E.P., Dobrovolskiy A.B. Thrombosis in cardiology. *Mechanisms of development and treatment options*. M.: Sport i Kultura = Sport and culture; 1999.P. 217. (In Russ.)
4. Исаева М. Ю. Выявление тромба ушка левого предсердия у больных с мерцательной аритмией и факторами риска тромбоэмболических осложнений: роль чреспищеводной эхокардиографии и мультиспиральной компьютерной томографии: автореф. ... дис. канд. мед. наук. М., 2007. Режим доступа: <http://www.dissercat.com/content/vvyavlenie-tromba-ushka-levogo-predserdiya-u-bolnykh-s-mertsatelnoi-aritmiei-i-faktorami-ris#ixzz5TwMq1nvg>. Isaeva M.Yu. Detection of LA appendage thrombus in patients with atrial fibrillation and risk factors for thromboembolic complications: the role of transesophageal echocardiography and multispiral computed tomography: extended abstract of Cand. of Sci. (Med.) Dissertation. M., 2007. (In Russ.) Available at <http://www.dissercat.com/content/vvyavlenie-tromba-ushka-levogo-predserdiya-u-bolnykh-s-mertsatelnoi-aritmiei-i-faktorami-ris#ixzz5TwMq1nvg>.
 5. Al-Saady N. M., Obel O. A., Camm A. J. Left atrial appendage: structure, function, and role in thromboembolism. *Heart*. 1999;82(5):547-554. doi: 10.1136/hrt.82.5.547.
 6. Алексеевская И. Н., Персидских Ю. А., Корнелюк И. В., Мрочек. А. Г., Севрук Т. В., Устинова И. Б., Суджаева О. А., Корнелюк О. М. Факторы, ассоциированные с возникновением тромбоза ушка левого предсердия у пациентов с персистирующей фибрилляцией предсердий. *Вестник аритмологии*. 2009;(56):20–24. Режим доступа: <http://www.vestar.ru/atts/10733/56p20.pdf>. Alekseevskaya I. N., Persidskikh Yu. A., Kornelyuk I. V., Mrochek. A. G., Sevruk T. V., Ustinova I. B., Sudzhaeva O. A., Kornelyuk O. M. Факторы, ассоциированные с возникновением тромбоза ушка левого предсердия у пациентов с персистирующей фибрилляцией предсердий. *Vestnik aritmologii = Journal of Arrhythmology*. 2009;(56):20–24. (In Russ.) Available at: <http://www.vestar.ru/atts/10733/56p20.pdf>.
 7. Ayirala S., Kumar S., O'Sullivan D. M., Silverman D. I. Echocardiographic predictors of left atrial appendage thrombus formation. *J Am Soc Echocardiogr*. 2011;24(5):499-505. doi: 10.1016/j.echo.2011.02.010.
 8. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D. et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal*. 2016;37(38):2893-2962. doi: 10.1093/eurheartj/ehw210.
 9. Bjerkelund C. J., Orning O. M. The efficacy of anticoagulant therapy in preventing embolism related to D. C. electrical conversion of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1969;23(2):208-216. doi: 10.1016/0002-9149(69)90068-x.
 10. Granger C. B., Alexander J. H., McMurray J. J., Lopes R. D., Hylek E. M., Hanna M. et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(11):981-992. doi: 10.1056/NEJMoa1107039.
 11. Patel M. R., Mahaffey K. W., Garg J., Pan G., Singer D. E., Hacke W., et al. ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(10):883-891. doi: 10.1056/NEJMoa1009638.
 12. Connolly S. J., Ezekowitz M. D., Yusuf S., Eikelboom J., Oldgren J., Parekh A., et al. RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361(12):1139-1151. doi: 10.1056/NEJMoa0905561.
 13. Flaker G., Lopes R. D., Al-Khatib S. M., Hermosillo A. G., Hohnloser S. H., Tinga B., et al. ARISTOTLE Committees and Investigators. Efficacy and safety of apixaban in patients after cardioversion for atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(11):1082-1087. doi: 10.1016/j.jacc.2013.09.062.
 14. Piccini J. P., Stevens S. R., Lokhnygina Y., et al. Outcomes after cardioversion and atrial fibrillation ablation in patients treated with rivaroxaban and warfarin in the ROCKET AF trial. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(19):1998-2006. doi: 10.1016/j.jacc.2013.02.025.
 15. Nagarakanti R., Ezekowitz M. D., Oldgren J., et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation: an analysis of patients undergoing cardioversion. *Circulation*. 2011;123(2):131-136. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.977546.
 16. Steffel J., Verhamme P., Potpara T. S., Albaladejo P., Antz M., Desteghe L., et al. ESC Scientific Document Group. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2018;39(16):1330-1393. doi: 10.1093/eurheartj/ehy136.
 17. Morita S., Ajiro Y., Uchida Y., Iwade K. Dabigatran for left atrial thrombus. *Eur Heart J*. 2013;34(35):2745. doi: 10.1093/eurheartj/eh148.

18. Vidal A., Vanerio G. Dabigatran and left atrial appendage thrombus. *J Thromb Thrombolysis*. 2012;34(4):545-547. doi: 10.1007/s11239-012-0747-1.
19. Mitamura H., Nagai T., Watanabe A., et al. Left atrial thrombus formation and resolution during dabigatran therapy: A Japanese Heart Rhythm Society report. *J Arrhythm*. 2015;31(4):226-231. doi: 10.1016/j.joa.2014.12.010.
20. Мазур В. В., Ковсар А. В., Савинкова Е. А., Орлов Ю. А., Мазур Е. С. Эффективность антикоагулянтной подготовки больных фибрилляцией предсердий к восстановлению синусового ритма в клинической практике. *Вестник Ивановской медицинской академии*. 2015;20(3):29-33. Режим доступа: <https://vestnik-ivgma.ru/attachments/411?locale=ru>. Mazur V. V., Kovsar A. V., Savinkova E. A., Orlov Yu. A., Mazur E. S. The efficacy of anticoagulant preparation of patients with atrium fibrillation to sinus rhythm restoration in clinical practice. *Vestnik Ivanovskoy meditsinskoy akademii = Bulletin of the Ivanovo Medical Academy*. 2015;20(3):29-33. (In Russ.) Available at: <https://vestnik-ivgma.ru/attachments/411?locale=ru>.
21. Xing X. F., Liu N. N., Han Y. L., Zhou W. W., Liang M., Wang Z. L. Anticoagulation efficacy of dabigatran etexilate for left atrial appendage thrombus in patients with atrial fibrillation by transthoracic and transesophageal echocardiography. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(26):e11117. doi: 10.1097/MD.0000000000001117.
22. Ferner M., Wachtlin D., Konrad T. et al. Rationale and design of the RE-LATED AF-AFNET 7 trial: REsolution of Left atrial-Appendage Thrombus-Effects of Dabigatran in patients with Atrial Fibrillation. *Clin Res Cardiol*. 2016;105(1):29-36. doi: 10.1007/s00392-015-0883-7.
23. Ezekowitz M. D., Pollack C. V., Sanders P. et al. Apixaban compared with parenteral heparin and/or vitamin K antagonist in patients with nonvalvular atrial fibrillation undergoing cardioversion: Rationale and design of the EMANATE trial. *Am Heart J*. 2016;(179):59-68. doi: 10.1016/j.ahj.2016.06.008.

Информация об авторах:

Барбашина Татьяна Анатольевна, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней факультета постдипломного образования, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 305041, Россия, Курск, ул. К. Маркса, д. 3

Махова Олеся Юрьевна, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней факультета постдипломного образования, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 305041, Россия, Курск, ул. К. Маркса, д. 3.

Information about the authors:

Tat'yana A. Barbashina, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of Chair for Internal Diseases, Faculty of Postgraduate Education, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Kursk State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 3, K. Marxa St., Kursk, 305041, Russia

Olesya Yu. Makhova, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of Chair for Internal Diseases, Faculty of Postgraduate Education, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Kursk State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 3, K. Marxa St., Kursk, 305041, Russia



Ксарелто® – единственный ПОАК*, рекомандованный Международным обществом по тромбозам и гемостазу в качестве альтернативы НМГ в терапии онкоассоциированных тромбозов



Лечение тромбоза глубоких вен и тромбоза боли легочной артерии и профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА



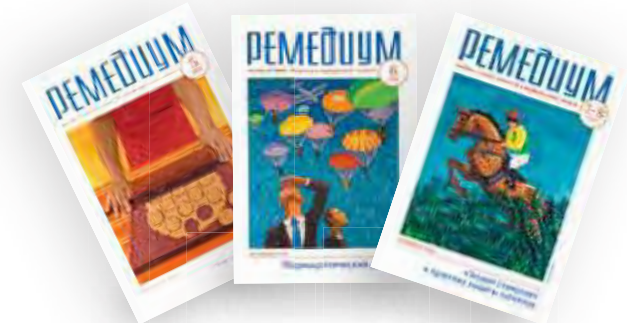
* Из зарегистрированных в РФ.

КСАРЕЛТО® Международное непатентованное наименование: ривароксабан. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. 1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 2,5/10/15/20 мг ривароксабана микронизированного. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ** – профилактика смерти вследствие сердечно-сосудистых причин, инфаркта миокарда и тромбоза стента у пациентов после острого коронарного синдрома (ОКС), протекавшего с повышением кардиоспецифичных биомаркеров, в комбинационной терапии с ацетилсалициловой кислотой или тиклопидином или клопидогрелем или тиклопидином (для таблеток 2,5 мг) – инсульта, инфаркта миокарда и смерти вследствие сердечно-сосудистых причин, а также профилактика острой ишемии конечностей и общей смертности у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) или заболеванием периферических артерий (ЗПА) в комбинационной терапии с ацетилсалициловой кислотой (для таблеток 2,5 мг) – профилактика венозной тромбоземболии (ВТЭ) у пациентов, подвергавшихся большому ортопедическим оперативным вмешательствам на нижних конечностях (для таблеток 10 мг) – профилактика рецидивов тромбоза глубоких вен (ТГВ) или тромбоза боли легочной артерии (ТЭЛА) после как минимум 6 месяцев лечения ТГВ или ТЭЛА (для таблеток 10 мг) – профилактика инсульта и системной тромбоземболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения (для таблеток 15/20 мг) – лечение тромбоза глубоких вен и тромбоза боли легочной артерии и профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА (для таблеток 15/20 мг). **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** Повышенная чувствительность к ривароксабану или любому вспомогательному веществу таблеток; клинически значимые активные кровотечения (например, внутреннее кровоизлияние, желудочно-кишечное кровоизлияние), заболевания печени, протекающие с коагулопатией, которая обуславливает клинически значимый риск кровотечения, беременность и период лактации (период грудного вскармливания); детский и подростковый возраст до 18 лет; тяжелая степень нарушения функции почек (КлКр < 15 мл/мин); сопутствующая терапия какими-либо другими антикоагулянтами, например, нефракционированным гепарином, низкомолекулярными гепаринами (энноксапарин, далтепарин и др.), производными гепарина (фундапаринукс и др.), пероральными антикоагулянтами (варфарин, апиксабан, дабигатран и др.), кроме случаев, когда пациент переводится с терапии или на терапию препаратом Ксарелто® или же когда НМГ назначается в низких дозах для поддержания проходимости центрального венозного или артериального катетера; наследственная непереносимость лактозы или галактозы (например, врожденный дефицит лактазы или глюкозогалактозная мальабсорбция) (в связи с наличием в составе таблеток для таблеток 2,5 мг лечения ОКС при помощи антиагрегатов в лечении ОКС, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку. Дополнительно для таблеток 10/2,5 мг цирроз печени и нарушения функции печени класса В и С по классификации Чайлд-Пью. Дополнительно для таблеток 10/15/20 мг: повреждение или состояние, связанное с повышенным риском большого кровотечения (например, имеющаяся или недавно перенесенная желудочно-кишечная язва, наличие злокачественных новообразований с высоким риском кровотечения, недавние травмы головного или спинного мозга, операции на головном, спинном мозге или глазах, недавнее внутримозговое кровоизлияние, диагностированный или предполагаемый варикозное расширение вен пищевода, артериовенозные мальформации, аневризмы сосудов или большие аномалии сосудов головного или спинного мозга), с **ОСТОРОЖНОСТЬЮ:** При лечении пациентов с повышенным риском кровотечения (в том числе при врожденной или приобретенной склонности к кровотечениям, неконтролируемой артериальной гипертонии, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки и тяжелой острой, недавно перенесенной язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, сосудистой ретинопатии, при бронхоэктазах или легочном кровоизлиянии в анамнезе). При лечении пациентов со средней степенью нарушения функции почек (КлКр 30-49 мл/мин), получающих одновременно препараты, повышающие концентрацию ривароксабана в плазме крови – При лечении пациентов с тяжелой степенью нарушения функции почек (КлКр 15-29 мл/мин) – Ривароксабан не рекомендуется к применению у пациентов, получающих системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы (например, кетоконазолом) или ингибиторами протазы ВИЧ (например, ритонавиром). Пациенты с тяжелой степенью нарушения функции почек (КлКр 15-29 мл/мин), повышенным риском кровотечения и па-

циенты, получающие сопутствующее системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы или ингибиторами протазы ВИЧ, после начала лечения должны находиться под пристальным контролем для своевременного обнаружения осложнений в форме кровотечения. У пациентов, получающих одновременно лекарственные препараты, влияющие на гемостаз, например, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), антиагреганты, другие антитромботические средства или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норэпинефрина (СИОЗСН). Дополнительно для таблеток 10/15/20 мг: Пациенты с тяжелой почечной недостаточностью или повышенным риском кровотечения и пациенты, получающие сопутствующее системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы или ингибиторами протазы ВИЧ, после начала лечения должны находиться под пристальным контролем для своевременного обнаружения осложнений в форме кровотечения. Дополнительно для таблеток 10 мг: У пациентов с риском обострения язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки может быть оправдано назначение профилактического противоязвенного лечения. Дополнительно для таблеток 10/2,5 мг: недавно перенесенном внутримозговом или внутримозговом кровоизлиянии, при патологиче- ских сосудах спинного или головного мозга, после недавно перенесенной операции на головном, спинном мозге или глазах. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** Учитывая механизм действия, применение препарата Ксарелто® может сопровождаться повышенным риском скрытого или явного кровотечения из любых органов и тканей, которое может приводить к гемостатическим анемиям. Риск развития кровотечения может увеличиваться у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертонией и/или при совместном применении с препаратами, влияющими на гемостаз. Признаки, симптомы и степень тяжести (включая возможный летальный исход) варьируют в зависимости от локализации, степени тяжести или продолжительности кровотечения и/или анемии, гемостатические осложнения могут проявляться в виде слабости, бледности, головокружения, головной боли или необъяснимых отеков, одышки или шока, развитие которого нельзя объяснить другими причинами. В некоторых случаях вследствие анемии развивались симптомы ишемии миокарда, такие как боль в груди и стенокардия. Также часто отмечаются анемия (включая соответствующие лабораторные показатели), головокружение, головная боль, кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву), снижение артериального давления, гематома, носовое кровотечение, кровохарканье, кровоточивость десен, желудочно-кишечное кровотечение (включая ректальное кровотечение), боль в животе, диспепсия, тошнота, запор, диарея, рвота, кожный зуд (включая тяжелые случаи генерализованного зуда), кожная сыпь, эритема, конъюнктивит и подкожные кровоизлияния, боль в конечностях. Дополнительно из урогенитального тракта (включая гематурию и меноррагию), нарушение функции почек (включая повышение концентрации креатинина, повышение концентрации мочевины крови), лихорадка¹, периферический отек, снижение общей мышечной силы и тонуса (включая слабость в ахилле), повышение активности печеночных трансаминаз, кровотечение после медицинской манипуляции (включая послеоперационную анемию и кровотечение из раны), гематома. ¹ Неблиздальность после больших ортопедических операций. ² Неблиздальность при лечении ВТЭ как очень частые у женщин моложе 55 лет. **Регистрационный номер:** для таблеток 2,5 мг: ЛП-002318. Актуальная версия инструкции от 30.01.2019; для таблеток 10 мг: ЛСР-009820/09. Актуальная версия инструкции от 28.08.2018; для таблеток 15/20 мг: ЛП-001457. Актуальная версия инструкции от 17.06.2018. **Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение и производитель:** Bayer AG, Германия. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкциях по применению. **ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis) - Международное общество по тромбозам и гемостазу.** Литература: 1. Khorana AA, Noble S, Lee AYY, et al. Role of direct oral anticoagulants in the treatment of cancer-associated venous thromboembolism: guidance from the SSC of the ISTH. J Thromb Haemost. 2018;16(9):1891-4.

РЕМЕДИУМ

ЖУРНАЛ О РЫНКЕ ЛЕКАРСТВ И МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНИКИ



АНАЛИТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
ДЛЯ ПРОФЕССИОНАЛОВ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО РЫНКА

Через редакцию вы можете оформить подписку с любого номера, в т. ч. на электронную версию

Стоимость подписки на II полугодие 2019 г. – 6 600 руб.
Стоимость годовой подписки на 2020 г. – 12 000 руб.

За дополнительной информацией обращайтесь в отдел подписки ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ».

Наш адрес: 105082, Москва, Бакунинская ул., 71, стр. 10.
Для корреспонденции: 105082, г. Москва, а/я 8.
Телефон: (495) 780-34-25. ФАКС: (495) 780-34-26.
E-mail: PODPISKA@REMEDIUМ.RU, WWW.REMEDIUМ.RU

ОФОРМИТЬ ПОДПИСКУ ВЫ МОЖЕТЕ:

В любом почтовом отделении России по каталогам:

- «Роспечать», индекс 47277
- «Пресса России», индекс 43043

У наших партнеров:

- Официальный дилер Ремедиум Приволжье, Нижний Новгород, т.: (831) 411-19-83

В подписных агентствах

- ООО «Информнаука», т.: (495) 787-38-73, (499) 152-54-81 www.informnauka.com

- ООО «Руспресса», т.: (495) 369-11-22, (495) 651-82-19

- ООО «Урал-пресс» (филиалы в 52 регионах РФ), т.: (495) 789-86-36, www.ural-press.ru
- «Прессинформ», т.: (812) 786-58-29

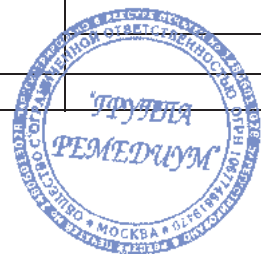
Подписка в Беларуси

- «Белпочта», т.: (37517) 226-01-73, 205-41-81

Подписка в Казахстане

- «Казпочта», www.kazpost.kz
- «Дауыс», Алматы, т.: (727) 277-10-37

СЧЕТ № РМ/900-19					
№	Наименование товара	Единица измерения	Количество	Цена, руб.	Сумма, руб.
1	Подписка на журнал «Ремедиум» № 7-12 (июль – декабрь) 2019 г.	комплект	1	6 600,00	6 600,00
				Итого:	6 600,00
				В том числе НДС	600,00
				Всего к оплате:	12 000,00
К оплате: шесть тысяч шестьсот рублей 00 коп.					
Руководитель предприятия			<i>Макарова Е. Н.</i> (Макарова Е. Н.)		



ОБРАЗЕЦ ЗАПОЛНЕНИЯ ПЛАТЕЖНОГО ПОРУЧЕНИЯ			
Получатель: ИНН 7701669956\770101001	Сч. №	40702810438000059976	
Банк получателя: ПАО «Сбербанк» г. Москва	БИК	044525225	
	Сч. №	3010181040000000225	

АТЕРОТРОМБОЗ ¹⁶⁺

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Учредитель: ООО «РеФарм Медиа»

Издатель: ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ»,
remedium@remedium.ru

Главный редактор

Грацианский Николай Андреевич – д.м.н., профессор, член Ассоциации специалистов в области лечения и профилактики атеротромбоза «Национальное общество по атеротромбозу» (Москва, Россия)

Ответственный за выпуск: А.Н. Хитров,
khitrov@remedium.ru

Ответственный секретарь: М.Н. Панарина

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

Сайт общества www.noat.ru,

Сайт журнала www.aterotromboz.ru

Адрес учредителя, издателя и редакции:
105005, Москва, набережная Академика
Туполева, д. 15, корп. 2.
Тел./факс: +7(495) 780-34-26.
Для корреспонденции: 105082, Москва, а /я 8

Выпуск издания подготовлен
ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ».

По вопросам размещения рекламы:
тел.: +7(495) 780-34-26

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 опубликованных материалов без письменного согласия редакции не допускается. Авторские материалы не обязательно отражают точку зрения и подход редакции.

Свидетельство о регистрации средства массовой информации ПИИ№ФС77-50962 от 27 августа 2012 г.
Типография ООО «Графика».
Дата выхода в свет: 17.12.2019.
Тираж: 12 000 экз.

Год основания журнала: 2008

Периодичность: 2 выпуска в год

Целью издания является изложение научной позиции Национального общества по атеротромбозу в разработке мер по контролю за развитием атеротромбоза, 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.

Важнейшими задачами журнала являются:

- повышение научной и практической квалификации врачей кардиологов, терапевтов, неврологов и сердечно-сосудистых хирургов;
- обеспечение скорейшей 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;
- информирование читателей о новейших протоколах, стандартах и рекомендациях международных врачебных обществ в области диагностики и лечения атеротромбоза;
- обсуждение и последующая публикация на страницах журнала отечественных согласительных документов, а также анонсирование мероприятий Национального общества по атеротромбозу;
- освещение административных документов, распоряжений и приказов Министерства здравоохранения Российской Федерации.

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.

К публикации в журнале приглашаются 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: RePharm Media LLC
Publisher: REMEDIUM GROUP LLC
remedium@remedium.ru

Editor in Chief

Nikolay A. Gratsiansky – Dr. of Sci. (Med.),
Professor, Member of the Association of
Specialists in Atherothrombosis Treatment
«National Atherothrombosis Society»
(Moscow, Russia)

National Atherothrombosis Society

Tel.: (499) 261-43-45, (499) 261-46-44,
(499) 263-24-53 www.noat.ru,
www.aterotromboz.ru

**Address of the founder and editorial
office:** 15/2, naberezhnaya Akademika
Tupoleva, Moscow, 105005, Russia

**The edition was prepared by
REMIUM GROUP LLC.**

Responsible to sign-off:
A.N. Khitrov, khitrov@remedium.ru

Responsible secretary: M.N. Panarina

On advertising issues:
tel.: (495) 780-34-26

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.

No reproduction of any published articles
is permitted without prior, express written
permission of the editorial board.

The views and opinions of the author(s) do not
necessarily reflect the views and opinions of
the editorial board.

The mass media registration certificate ПИ
№ФС77–50962 of August 27, 2012.

The Issue was sent to the printer: 17.12.2019.
Circulation: 12,000 copies

The Journal aims to present the scientific position of the National Atherosclerosis Society about the development of measures that can be taken to prevent and manage 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 papers.

The most important objectives of the Journal are to:

- enhance the scientific and practical qualifications of cardiologists, general practitioners, neurologists and cardiovascular surgeons;
- ensure the early 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;
- inform readers about the latest protocols, standards and guidelines of international medical societies in the field of diagnosis and treatment of atherothrombosis;
- arrange discussions of the national consensus papers and publish the results of such discussions on the pages of the Journal, and announce the events of the National Atherosclerosis Society;
- cover the administrative documents, orders and decrees of the Ministry of Health of the Russian Federation.

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 international and domestic experts to discuss the studies and formation of national consensus papers.

Foreign and domestic professionals working in the field of cardiology, neurology, laboratory diagnostics, cardiovascular surgery, clinical pharmacology, internal diseases are invited to publish their works in the Journal.

The journal is indexed in the following systems:



ФАРМАКОТЕРАПИЯ ОКС/ЧКВ ПОЗИЦИИ АНТИАГРЕГАНТА 1-Й ЛИНИИ*



Для предупреждения тромботических осложнений у пациентов с ОКС, которым проводится ЧКВ³



Более выраженное действие по сравнению с клопидогрелом в снижении частоты ПКТ и ВКТ с 3-го дня и до 450 дней²



Среди пациентов, которым показан прасугрел (Эффидент®) 10 мг, нет отличий от терапии клопидогрелом 75 мг по риску "больших" по классификации TIMI, не связанных с АКШ кровотечений²

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ*

Состав – Прасугрел гидрохлорид 5,591/10,98 мг, соответствует прасугрелу (составно) 5,00/10,00 мг. **Показания к применению** – Для предупреждения тромботических осложнений у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС), который проводится ежедневное коронарное вмешательство (ЧКВ): пациентам с нестабильной стенокардией (НС) или инфарктом миокарда (ИМ); без подъема сегмента ST (ИМБСТ), которым проводится ЧКВ. Пациентам с ИМ с подъемом сегмента ST (ИМСПСТ), которым проводится первичное или отложенное ЧКВ. Для предупреждения тромбоза стента при ОКС. **Способ применения и дозы** – Внутрь, независимо от приема пищи. Недопустимо ломать таблетку перед приемом. Прием начинать с первой однократной нагрузочной дозы 60 мг. Далее принимать ежедневную поддерживающую дозу 10 мг. Пациенты с ИМ/ИМБСТ, которым проводится коронарная ангиопластика в течение 48 часов после госпитализации, должны принимать нагрузочную дозу только во время ЧКВ. Пациенты, принимающие прасугрел, также должны ежедневно принимать аспирин/ацетилсалициловую кислоту (75–325 мг). У пациентов с ОКС, которым было проведено ЧКВ, преждевременное прекращение терапии любыми антиагрегентами, включая Эффидент®, может привести к повышенной риску тромбоза, ИМ или смерти вследствие основного заболевания. Рекомендуется лечение продолжительностью до 12 месяцев, если не возникнут показания для отмены препарата. Пациенты с массой тела < 60 кг прием начинают с однократной нагрузочной дозы 60 мг. Далее принимают ежедневную поддерживающую дозу 5 мг. Поддерживающая доза 10 мг не рекомендуется. Пациенты в возрасте ≥ 75 лет применение лекарственного препарата Эффидент®, как правило, не рекомендуется, если лечение считается необходимым, то прием начинают с однократной нагрузочной дозы 60 мг, далее назначается ежедневная поддерживающая доза 5 мг. Пациенты с почечной недостаточностью: коррекция дозы не требуется. Пациенты с почечной недостаточностью: для пациентов с умеренной почечной недостаточностью коррекция дозы не требуется (креатинин < 4,0 мг/л или < 345 мкмоль/л). Дети и подростки не рекомендуется, так как данные об эффективности и безопасности недостаточны. **Противопоказания** – Установленная повышенная чувствительность к прасугрелу или к любому компоненту, входящему в состав препарата, состоящая с повышенным риском кровотечения (патологические кровотечения, например, при печеночной эвез), транзиторная ишемическая атака или инсульт в анамнезе; тяжелая печеночная недостаточность (класс С по шкале Чайлда – Пью); дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция; риск грудного вскармливания; возраст до 18 лет; планируемое срочное аорто-коронарное шунтирование (АКШ), в связи с тем, что это связано с более высоким риском послеоперационного кровотечения. При проведении плановой АКШ рекомендована предшествующая (за 7 дней до планируемой операции) отмена прасугрела. **Особые указания** – Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП) может возникнуть менее чем через 2 недели после начала приема препарата. ТТП – серьезное заболевание, которое может привести к летальному исходу и требует срочного лечения. Включая плазмаферез. ТТП характеризуется тромбоцитопенией с геморрагическим синдромом, неврологическими нарушениями, нарушением функции почек и лейкоцитарной. Хирургические вмешательства. Пациентам рекомендуется сообщать врачам, в том числе стоматологам, об использовании прасугрела при планировании хирургических вмешательств или назначении новых лекарственных препаратов. Увеличение частоты кровотечений в 3 раза и их тяжести может наблюдаться у пациентов с АКШ в течение 7 дней после отмены прасугрела. Риск кровотечения у пациентов с ИМБСТ, принимающих нагрузочную дозу прасугрела в среднем за 4 часа перед диагностической коронарной ангиографией, увеличивается риск больших и малых кровотечений по сравнению с пациентами, принимающими нагрузочную дозу прасугрела во время ЧКВ. Пациентов следует предупреждать о возможном увеличении времени кровотечения на фоне приема прасугрела (в комбинации с АСК) и о необходимости информировать врача о любых возникших кровотечениях. Гиперчувствительность, включая ангионевротический отек, сообщать о случаях у пациентов, принимающих прасугрел, в том числе у пациентов с реакцией гиперчувствительности к другим тиазидиридам в анамнезе. Лактоза. Пациентам с редкими наследственными проблемами непереносимости галактозы, дефицитом лактазы, глюкозо-галактозной мальабсорбцией принимать препарат не следует. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами** – Варфарин с особой осторожностью в связи с возможностью увеличения риска кровотечения. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), в связи с возможностью увеличения риска кровотечения применение прасугрела на фоне постоянной терапии НПВП (включая ингибиторы ЦОГ-2) должно проводиться с особой осторожностью. Лекарственные средства, метаболизирующиеся изоферментом CYP2B6: прасугрел – стабильный ингибитор изофермента CYP2B6. У здоровых субъектов прасугрел на 25% снижает эффект гидроксиметилглюкоза – метаболита гипотензивного, образованного изоферментом CYP2B6. Такой эффект может быть клинически выраженным, только когда прасугрел применяется совместно с препаратами, имеющими узкое терапевтическое окно и метаболизирующимися исключительно изоферментом CYP2B6 (например, циклофосфамид или эфавирен). Другие виды сочетанного применения препаратов: можно одновременно применять с препаратами, метаболизируемыми изоферментом цитохрома P450, включая статины, или с препаратами, являющимися индукторами или ингибиторами изофермента цитохрома P450. Также можно одновременно применять с АСК, гепарином, дигоксином и препаратами, повышающими pH желудочного сока, включая ингибиторы протонной помпы и блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов. **Беременность и период грудного вскармливания** – Неизвестно, выделяется ли прасугрел в грудное молоко. В период грудного вскармливания применение препарата не рекомендуется. Прасугрел может назначаться во время беременности, только если потенциальная польза для матери оправдывает потенциальный риск для плода. **Влияние на способность управлять автомобилем и выполнять работы, требующие высокой скорости психических и физических реакций** – Не установлено. **Побочное действие** – Побочные эффекты, выявленные в ходе клинических исследований (при лечении ОКС). Кровотечения, не связанные с АКШ: «большие» кровотечения по классификации TIMI (угрожающие жизни, в том числе: фатальные; клинически выраженные внутримозговые кровотечения; требующие интратеорных препаратов; требующие хирургического вмешательства; требующие переливания крови (> 4 единиц)); «малые» кровотечения по TIMI (фатальные, повторная операция, переливание ≥ 2 единиц крови, кровоизлияние в мозг). Побочные реакции геморрагического характера: Частое: гематома, носовое кровотечение, желудочно-кишечное кровотечение, экхимозы, гематурия, гематома в месте пункции сосуда, кровотечение в месте пункции, ушиб. Нечасто: внутриглазное кровоизлияние, кровохарание, ректальное кровотечение, кровотечение из десен, кровавый стул (гематоchez), забрюшинное кровотечение, подкожная гематома, кровотечение после проведения процедуры. Нежелательные реакции не геморрагического характера: Часто: анемия, кожная сыпь. Редко: тромбоцитопения. При использовании стандартных режимов дозирования прасугрела пациенты, перенесшие ранее инсульт или транзиторную ишемическую атаку, имеют больший риск развития инсульта или ТИА, чем пациенты с отсутствием этих заболеваний в анамнезе. Нежелательные реакции, выявленные методом сбора спонтанных сообщений. Редко: реакция гиперчувствительности, включая ангионевротический отек. Очень редко: тромбоцитопеническая пурпура. **Передозировка – Фармакологические свойства** – Антиагрегантное средство; является антагонистом рецепторов класса P2Y₁₂ с двойной селективностью и ингибирует активацию и агрегацию тромбоцитов. **Форма выпуска** – Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг.

и метаболизирующимися исключительно изоферментом CYP2B6 (например, циклофосфамид или эфавирен). Другие виды сочетанного применения препаратов: можно одновременно применять с препаратами, метаболизируемыми изоферментом цитохрома P450, включая статины, или с препаратами, являющимися индукторами или ингибиторами изофермента цитохрома P450. Также можно одновременно применять с АСК, гепарином, дигоксином и препаратами, повышающими pH желудочного сока, включая ингибиторы протонной помпы и блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов. **Беременность и период грудного вскармливания** – Неизвестно, выделяется ли прасугрел в грудное молоко. В период грудного вскармливания применение препарата не рекомендуется. Прасугрел может назначаться во время беременности, только если потенциальная польза для матери оправдывает потенциальный риск для плода. **Влияние на способность управлять автомобилем и выполнять работы, требующие высокой скорости психических и физических реакций** – Не установлено. **Побочное действие** – Побочные эффекты, выявленные в ходе клинических исследований (при лечении ОКС). Кровотечения, не связанные с АКШ: «большие» кровотечения по классификации TIMI (угрожающие жизни, в том числе: фатальные; клинически выраженные внутримозговые кровотечения; требующие интратеорных препаратов; требующие хирургического вмешательства; требующие переливания крови (> 4 единиц)); «малые» кровотечения по TIMI (фатальные, повторная операция, переливание ≥ 2 единиц крови, кровоизлияние в мозг). Побочные реакции геморрагического характера: Частое: гематома, носовое кровотечение, желудочно-кишечное кровотечение, экхимозы, гематурия, гематома в месте пункции сосуда, кровотечение в месте пункции, ушиб. Нечасто: внутриглазное кровоизлияние, кровохарание, ректальное кровотечение, кровотечение из десен, кровавый стул (гематоchez), забрюшинное кровотечение, подкожная гематома, кровотечение после проведения процедуры. Нежелательные реакции не геморрагического характера: Часто: анемия, кожная сыпь. Редко: тромбоцитопения. При использовании стандартных режимов дозирования прасугрела пациенты, перенесшие ранее инсульт или транзиторную ишемическую атаку, имеют больший риск развития инсульта или ТИА, чем пациенты с отсутствием этих заболеваний в анамнезе. Нежелательные реакции, выявленные методом сбора спонтанных сообщений. Редко: реакция гиперчувствительности, включая ангионевротический отек. Очень редко: тромбоцитопеническая пурпура. **Передозировка – Фармакологические свойства** – Антиагрегантное средство; является антагонистом рецепторов класса P2Y₁₂ с двойной селективностью и ингибирует активацию и агрегацию тромбоцитов. **Форма выпуска** – Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг.

АО «Сервье», Россия, 125196 г. Москва, Лесная ул., дом 7, этаж 7, 8, 9. Тел.: (495) 937-0700, факс: (495) 937-0701, www.serwie.ru

Номер регистрационного удостоверения: ЛП-000675.

* Для получения полной информации, пожалуйста, обратитесь к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата. ** Исследование Тригон-Темп 38.

АКШ – аорто-коронарное шунтирование; ВКТ – вторичные конечные точки (включая летальный исход, смерть от сердечно-сосудистой причины, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт, истрельная реваскуляризация сосуда в течение 30 дней или повторная госпитализация при причине коронарного/ишемического события); ОКС – острый коронарный синдром; ПКТ – первичные конечные точки (нефатальный инфаркт, нефатальный инсульт, смерть от сердечно-сосудистой причины); ЧКВ – коронарное коронарное вмешательство.



1. Двойная антитромбоцитарная терапия при ишемической болезни сердца: обновленная версия 2017 года, Российский кардиологический журнал. 2018; 23(8): 113–163. 2. Antman E. M., Wiviott S. D., Murphy S. A. et al. Early and late benefits of Prasugrel in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: a TRITON-TIMI 38 (TRial to assess Improvement in Therapeutic Outcomes by optimizing platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis In Myocardial Infarction) analysis. J Am Coll Cardiol. 2008; 51 (21): 2028–2033 / Antman E. и соавт., Ранние и отдаленные преимущества прасугрела в лечении пациентов с ОКС и ЧКВ, исследование Тригон-Темп 38, журнал Американского колледжа кардиологов, 2008; 51(21): 2028–2033. 3. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Эффидент® ЛП-000675 от 05.07.17.

Главный редактор

Грацианский Николай Андреевич – д.м.н., профессор, член Ассоциации специалистов в области лечения и профилактики атеротромбоза «Национальное общество по атеротромбозу» (Москва, Россия)

Заместители главного редактора

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

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

Редакционная коллегия

Добровольский Анатолий Борисович – д.б.н., профессор, ведущий научный сотрудник отдела клинических проблем атеротромбоза, Институт кардиологии им. А.Л. Мясникова 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)

Парфенов Владимир Анатольевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой нервных болезней и директор клиники нервных болезней им. А.Я. Кожевникова, Первый МГМУ имени И.М. Сеченова (Москва, Россия)

Покровский Анатолий Владимирович – д.м.н., профессор, академик РАН, президент Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов, Президент Европейского Общества по сосудистой хирургии, руководитель

отделения хирургии сосудов, НИИЦ хирургии имени А.В. Вишневского, заведующий кафедрой клинической ангиологии и сосудистой хирургии, Российская академия последипломного образования (Москва, Россия)

Скворцова Вероника Игоревна – д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН, министр здравоохранения РФ (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 департаментов здравоохранения Тюменской области (Тюмень, Россия)

Редакционный совет

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)

Затеищikov Дмитрий Александрович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии, Центральная государственная медицинская академия УД Президента РФ, заведующий первичным сосудистым отделением, Городская клиническая больница № 51, член президиума секции неотложной кардиологии Российского кардиологического общества, член Европейского общества кардиологов, Европейского атеросклеротического общества, Американской ассоциации сердца (Москва, Россия)

Зотиков Андрей Евгеньевич – д.м.н., профессор, ведущий специалист отделения сосудистой хирургии, НИИЦ хирургии имени А.В. Вишневского (Москва, Россия)

Комаров Андрей Леонидович – д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела клинических проблем атеротромбоза, Институт кардиологии им. А.Л. Мясникова НИИЦ кардиологии (Москва, Россия)

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

Мазуров Алексей Владимирович – д.м.н., профессор, заведующий лабораторией клеточной агезии, 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, Центр лучевой диагностики Лечебно-реабилитационный центр Минздрава России (Москва, Россия)

Стаховская Людмила Витальевна – д.м.н., профессор, директор, НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта, кафедра фундаментальной и клинической неврологии и нейрохирургии, МБФ РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)

Фонякин Андрей Викторович – д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник, руководитель лаборатории кардионеврологии, Научный центр неврологии Российской академии наук (Москва, Россия)

Editor in Chief

Nikolay A. Gratsiansky – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Member of the Association of Specialists in Atherothrombosis Treatment «National Atherothrombosis Society» (Moscow, Russia)

Deputy Editor in Chief

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

Igor S. Yavelov – Dr. of Sci. (Med.), Leading Researcher, Department of Clinical Cardiology and Molecular Genetics, National Medical Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Moscow, Russia)

Editorial review board

Anatoly B. Dobrovolsky – Dr. of 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. of Sci. (Med.), Professor, Head of Angiology Department, Myasnikov Cardiology Institute, National Medical Research Center of Cardiology (Moscow, Russia)

Valery V. Kukharchuk – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Chief Researcher, Deputy Head of Department of Clinical Problems in Atherothrombosis, Myasnikov Cardiology Institute, National Medical Research Center of Cardiology (Moscow, Russia)

Vladimir A. Parfenov – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Nervous Diseases and Director of Kozhevnikov Clinic of Nervous Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Anatoly V. Pokrovsky – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, President of the Russian Society of Angiologists and Vascular Surgeons, President of the European Society for Vascular Surgery, Head of Vascular Surgery Department of Vishnevsky National Medical Research Center for Surgery Head of Clinical Angiology and Vascular Surgery Department, Russian Academy of Postgraduate Education (Moscow, Russia)

Veronika I. Skvortsova – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Minister of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia)

Sergey V. Shalaev – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Cardiology and Cardiac Surgery and Emergency Medical Care Course of Tyumen State Medical University, Honoured Scientist of the Russian Federation, Chief Specialist-Cardiologist of Health Departments of the Tyumen Region (Tyumen, Russia)

Editorial team

Tat'yana V. Vavilova, Dr. of Sci. (Med), Professor, Head of the Department of Laboratory Medicine and Genetics, V.A. Almazov National Medical Research Center, Chief External Expert Ministry of Health of Russia

Dmitry A. Zateichikov – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Therapy, Cardiology and Functional Diagnostics and Nephrology Course, the Central Clinical Hospital of the Presidential Administration of the Russian Federation, Head of Primary Vascular Department of City Clinical Hospital No. 51, Member of Presidium of Emergency Cardiology Section of the Russian Cardiological Society, Member of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society, American Heart Association (Moscow, Russia)

Andrei E. Zotikov – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Leading Specialist of Vascular Surgery Department of Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery (Moscow, Russia)

Andrei L. Komarov – Dr. of 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. of Sci. (Med), Deputy Head of the Fourth Cardiology Department, National Medical Research Center of Cardiology (Moscow, Russia)

Alexey V. Mazurov – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Cell Adhesion Laboratory, National Medical Research Center of Cardiology (Moscow, Russia)

Lyudmila P. Papayan – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Blood Coagulation Laboratory of the Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology of the Federal Medical and Biological Agency, the Federal State Budgetary Institution (St. Petersburg, Russia)

Valentin E. Simitsyn – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Center for Radiographic Diagnosis, Medical Rehabilitation Center of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Lyudmila V. Stakhovskaya – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Director of the Research Institute of Cerebrovascular Pathology and Stroke, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

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

АРТЕРИАЛЬНЫЕ И ВЕНОЗНЫЕ ТРОМБОЗЫ

А.Д. Эрлих

Использование ривароксабана в лечении пациентов с тромбозом глубоких вен или тромбозом болей легочной артерии 10

Е.П. Панченко

Пациент с ИБС и мультифокальным атеросклеротическим поражением (клинический разбор) 19

Ю.А. Федоткина, Е.П. Панченко

Профилактика венозных тромбозомболических осложнений у пациентов с активным онкологическим заболеванием, получающих медикаментозную противораковую химиотерапию в амбулаторных условиях. Роль апиксабана 46

АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

Е.Ю. Окшина, М.М. Лукьянов, С.Ю. Марцевич, С.С. Якушин, Н.П. Кутишенко, И.С. Явелов, А.Н. Воробьев, К.Г. Переверзева, А.В. Загребельный, К.А. Мосейчук, Н.А. Дмитриева, Е.В. Кудряшов, С.А. Бойцов, О.М. Драпкина

Сравнительная характеристика мультиморбидности, медикаментозного лечения и исходов у больных с сочетанием перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения и фибрилляции предсердий при наличии или отсутствии анамнеза инфаркта миокарда (данные регистров РЕГИОН) 56

И.А. Заиграев, И.С. Явелов

Тромбоз левого предсердия и/или его ушка при неклапанной фибрилляции предсердий: частота выявления и клинические факторы риска 68

Т.С. Сухинина, Р.М. Шахнович, Д.В. Певзнер, Т.Н. Веселова, Н.С. Жукова, И.Н. Меркулова, В.Н. Шитов, О.В. Стукалова, В.М. Миронов, С.К. Терновой, И.И. Староверов

Случай развития интрамуральной гематомы левого предсердия после проведения чрескожного коронарного вмешательства 80

М.В. Хруслов, М.А. Карпенко, Т.В. Вавилова, Т.А. Барбашина, А.С. Сорокина, Е.В. Ковалева, Д.В. Елисеева, Н.В. Васильева, Л.В. Сафронова, И.В. Пономарева, В.С. Кучеренко

Оценка эффективности и безопасности пероральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий в проспективном наблюдении 94

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

А.Е. Зотиков, В.Н. Гонтаренко, А.С. Ивандаев, В.Н. Цыганков, А.С. Кутовая

Хирургическое лечение атеросклеротических аневризм брюшного отдела аорты при подковообразной почке 103

А.Е. Зотиков, А.Ф. Харазов, А.С. Кутовая, Е.Г. Мыльцев, Д.А. Лаврентьев, В.А. Кульбак, В.Г. Азнауров

Особенности хирургического лечения гигантских атеросклеротических аневризм брюшного отдела аорты 116

ПРАКТИЧЕСКИЕ ВОПРОСЫ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИКОАГУЛЯНТОВ

Т.А. Барбашина, О.Ю. Махова

Клинический случай лизиса тромба ушка левого предсердия на фоне терапии дабигатраном у пациента с фибрилляцией предсердий, ранее получавшего варфарин 130

PREVENTION OF CARDIOVASCULAR DISASTERS AND STROKE

A.D. Erlikh

Rivaroxaban use in the treatment of patients with deep vein thrombosis or pulmonary embolism 10

E.P. Panchenko

Patient with CAD and multifocal arterial sclerotic disease (clinical discussion) 19

Yu.A. Fedotkina, E.P. Panchenko

Prophylaxis of venous thromboembolic complications in patients with active oncological disease, receiving medical anti-cancer chemotherapy in outpatient conditions. Role of apixaban 46

ACUTE CORONARY SYNDROME

E.Yu. Okshina, Mikhail M. Loukianov, Sergey Yu. Martsevich, Sergey S. Yakushin,

Natalia P. Kutishenko, Igor S. Yavelov, Alexander N. Vorobyev, Kristina G. Pereverzeva, Alexander V. Zagrebelnyy, Nadezhda A. Dmitrieva, Egor V. Kudryashov, Sergey A. Boytsov, Oxana M. Drapkina

Comparative characteristics of multimorbidity, drug treatment and outcomes in poststroke patients with atrial fibrillation and with or without history of myocardial infarction (registry REGION data) 56

Ivan A. Zaigrayev, Igor' S. Yavelov

Thrombus of left atrium and/or its appendage in case of non-valvular atrial fibrillation: frequency of detection and clinical risk factors 68

Tat'yana S. Sukhinina, Roman M. Shakhnovich, Dmitriy V. Pevzner, Tat'yana N. Veselova, Natal'ya S. Zhukova, Irina N. Merkulova, Viktor N. Shitov, Ol'ga V. Stukalova, Vsevolod M. Mironov, Sergey K. Ternovoy, Igor' I. Staroverov

Case of left atrium Intramural hematoma after percutaneous coronary intervention 80

Maksim V. Khruslov, Mikhail A. Karpenko, Tat'yana V. Vavilova, Tat'yana A. Barbashina, Anna S. Sorokina, Elena V. Kovaleva, Dar'ya V. Eliseeva, Natal'ya V. Vasiliev, Lyudmila V. Safronova, Irina V. Ponomareva, Vladimir S. Kucherenko

Evaluation of efficacy and safety of oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation in prospective follow-up 94

SURGERY

Andrey E. Zotikov, Vladimir N. Gontarenko, Aleksandr S. Ivandayev, V.N. TSYgankov, Aleksandra S. Kutovaya

Abdominal aortic aneurism repair in patients with fused kidney 103

Andrey E. Zotikov, Aleksandr F. Kharazov, Aleksandra S. Kutovaya, Evgeniy G. Myl'tsev, Dmitriy A. Lavrent'ev, Vladimir A. Kul'bak, Vladimir G. Aznaurov

Aspects of surgical treatment of giant atherosclerotic abdominal aortic aneurysms 116

PRACTICAL ISSUES IN THE MANAGEMENT OF ANTICOAGULANTS

Tat'yana A. Barbashina, Olesya Yu. Makhova

A clinical case of lysis of thrombus in the left atrial appendage in a patient with atrial fibrillation previously treated with warfarin 130

23 октября 2019 г. ушел из жизни известный российский кардиолог Николай Андреевич Грацианский

Н.А. Грацианский родился 9 августа 1942 г. в Иркутске. В 1959–1965 гг. учился во Втором Московском медицинском институте им. Н.И. Пирогова. Уже в студенческие годы проявил склонность к научной работе, занимаясь в студенческом научном кружке на кафедре госпитальной терапии № 1, возглавляемой крупнейшим советским терапевтом и кардиологом Павлом Евгеньевичем Лукомским. На кафедре П.Е. Лукомского Николай Андреевич окончил клиническую ординатуру (1965–1967 гг.), аспирантуру (1967–1970 гг.), работал в должности ассистента (1970–1977 гг.), сформировался как врач, научный работник и преподаватель. Здесь определилось основное направление его научных интересов – изучение периода обострения коронарной болезни сердца (инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии). В 1970 г. Н.А. Грацианский защитил кандидатскую диссертацию «Лечение шока при инфаркте миокарда».

С 1977 по 1989 г. Н.А. Грацианский работал во Всесоюзном кардиологическом научном центре (ВКНЦ) РАМН, первоначально в должности старшего научного сотрудника отделения неотложной кардиологии НИИ клинической кардиологии, затем – заведующего отделением ишемической болезни сердца НИИ профилактической кардиологии и ведущего научного сотрудника отдела сердечно-сосудистой хирургии НИИ клинической кардиологии. В 1986 г. защитил докторскую диссертацию «Клинические, ангиографические и гемодинамические характеристики нестабильной стенокардии и некоторые методы ее лечения».

Н.А. Грацианский известен как активный участник внедрения в отечественной медицине ряда инвазивных методов исследования сердечно-сосудистой системы у больных как с обострением, так и со стабильным течением коронарной болезни сердца (измерение центрального венозного давления, зондирование правых и левых отделов сердца, длительное измерение давления в легочной артерии и определение сердечного выброса методами разведения красителей и термодилуции у больных с инфарктом миокарда и нестабильной стенокардией, определение показателей гемодинамики инвазивными методами во время физической нагрузки, в том числе и для выявления ранних стадий сердечной недостаточности, применение тестов с эргометрином



во время коронарной ангиографии для оценки наклонности коронарных артерий к спазму, длительное зондирование коронарного синуса для изучения некоторых показателей метаболизма миокарда при его спонтанной ишемии), а также при некоторых других состояниях (биопсия миокарда, зондирование легочной артерии и определение параметров гемодинамики во время физической нагрузки).

Одной из первых в СССР группа, объединенная Н.А. Грацианским (В.В. Кухарчук, В.П. Мазаев), выполнила ангиопластику коронарной артерии. В 1980 г. он осуществил механическую перфорацию окклюзированной коронарной артерии при инфаркте миокарда.

В работах по изучению патогенеза и методов лечения кардиогенного шока Н.А. Грацианским дано обоснование целесообразности гемодинамического контроля проводимой терапии, установлен ряд новых патогенетических фактов, в частности, продемонстрировано наличие гиповолемии у части больных. Николай Андреевич был участником группы, внедрявшей внутри аортальную баллонную ангиопластику в качестве метода лечения этого типа шока.

В работах по нестабильной стенокардии выявлено разнообразие ангиографической картины с большой долей однососудистых поражений, дана характеристика основных методов лечения, установлена неэффективность фибринолитической терапии (что было практически важно, т.к. в то время этот метод активно пропагандировался). С помощью повторных эргометрических тестов была продемонстрирована роль преходящего коронарного спазма в происхождении «нестабильности» у многих больных. В исследовании с применением ангиографического контроля Н.А. Грацианский показал, что спазм умеренно стенозированной коронарной артерии в ряде случаев является причиной возникновения крупноочагового инфаркта миокарда.

Н.А. Грацианский был инициатором, организатором и участником работы в первом в СССР (во всяком случае, в области кардиологии) международном рандомизированном клиническом испытании, выполненном с применением двойного слепого метода (простагландин Е1 при стабильной стенокардии, 1982–1984 гг.).

В 1989–2016 гг. Н.А. Грацианский возглавлял лабораторию клинической кардиологии НИИ физико-химической медицины Минздрава РФ (сейчас ФГБУ «ФНКЦ физико-химической медицины» ФМБА России), где были продолжены уже проводимые и начаты новые работы.

Тесно связанным с предшествовавшими исследованиями коронарного спазма было изучение содержания простаноидов и активных тромбозитов в крови из коронарного синуса во время индуцированной и спонтанной ишемии миокарда. Установлено, что именно спонтанная ишемия ассоциировалась с активацией тромбоцитов и снижением уровня метаболитов простагландина.

Проведено экспериментальное и клиническое изучение диет, обогащенных со-3 полиненасыщенными жирными кислотами (ПНЖК). Показано, что потребление такой диеты замедляло формирование экспериментальной тромботической окклюзии коронарной артерии. Продemonстрировано и положительное действие обогащения питания со-3 ПНЖК на профиль липидов крови и гемостаз у больных КБС.

Начатое еще в НИИ профилактической кардиологии длительное наблюдение за больными впервые возникшей стенокардией выявило высокую частоту клинических ремиссий у этих больных. Повторные ангиографические исследования коронарных артерий позволили установить возможные механизмы возникновения ремиссий, в частности и спонтанную регрессию стенозов.

В дальнейшем основным направлением деятельности лаборатории в области острых коронарных синдромов было изучение гемостаза, применения антитромбоцитарных средств и статинов. Н.А. Грацианский был инициатором исследования эффектов ранней терапии статинами при острых коронарных синдромах. Проведенные работы явились одним из обоснований широкого внедрения этого метода лечения в клиническую практику.

Оценивались новые методы выявления некроза миокарда. В частности, была продемонстрирована возможность ранней диагностики ИМ с помощью определения сердечного белка, связывающего жирные кислоты, и показана прогностическая значимость повышения этого показателя как при инфаркте миокарда, так и при нестабильной стенокардии.

В работах по изучению различных аспектов вариабельности сердечного ритма и рефлекторных сердечно-сосудистых тестов продемонстрировано прогностическое значение их результатов у больных, перенесших инфаркт миокарда.

В течение практически всего периода деятельности лаборатории клинической кардиологии под руководством Н.А. Грацианского осуществлялось обследование и наблюдение членов семей лиц с преждевременной коронарной болезнью сердца. Проведенная работа позволила охарактеризовать родительские и собственные факторы риска атеросклероза у детей лиц, преждевременно заболевших коронарной болезнью сердца.

Н.А. Грацианский был инициатором организации независимых регистров острых коронарных синдромов РЕКОРД-1 и РЕКОРД-2, которые были осуществлены в 2008–2011 гг. под руководством и при участии сотрудников возглавляемой им лаборатории. Регистры выявили ряд особенностей медицинской помощи при острых коронарных синдромах в России и позволили определить пути ее совершенствования.

Н.А. Грацианский – автор более 300 научных трудов в области острых коронарных синдромов и клинических проблем атеросклероза, включая монографию «Острый коронарный синдром» и ряд глав в руководствах по кардиологии. Его труды опубликованы в отечественных и зарубежных журналах, доложены на российских и международных конференциях. Он вел активную научно-организационную и преподавательскую работу.

Николай Андреевич Грацианский проявлял активный интерес к поиску перспективных научных кадров: создал студенческий научный кружок в ВКНЦ, с момента организации



Использование ривароксабана в лечении пациентов с тромбозом глубоких вен или тромбозом легочной артерии

А.Д. Эрлих, ORCID: 0000-0003-0607-2673, e-mail: alexeyertikh@gmail.com

Городская клиническая больница №29 им. Н.Э. Баумана Департамента здравоохранения города Москвы; 123001, Россия, Москва, Госпитальная площадь, д. 2

Резюме

В настоящем материале собрана информация о возможностях использования ривароксабана, а также других не-витамин-К-ассоциированных оральных антикоагулянтов (НОАК) у пациентов с тромбозом легочной артерии (ТЭЛА) как в острый, так и в более поздний период заболевания. Вышедшие в свет в 2019 г. обновленные клинические руководства Европейского кардиологического общества несколько изменили правила лечения, установив, что если старт антикоагулянтной терапии планируется с оральных препаратов, то для этого предпочтительно использовать один из НОАК. Эффективность и безопасность ривароксабана при острой ТЭЛА была установлена в рандомизированном клиническом исследовании EINSTEIN-PE (рус.). В нем ривароксабан показал сопоставимую со стандартной терапией эффективность по предотвращению случаев повторной легочной эмболии, но при этом использование ривароксабана было связано с меньшим числом больших кровотечений. Рекомендуемая схема использования ривароксабана при острой ТЭЛА – 15 мг 2 раза в день в течение 21 дня, затем – 20 мг 1 раз в день в течение не менее 3 месяцев.

В материале изложены вопросы, связанные с необходимостью продления антикоагулянтного лечения сверх установленных стандартных сроков (3–6 месяцев), и вопросы выбора препарата для продленного лечения. Среди других НОАК ривароксабан обладает наиболее полной доказательной базой в отношении продленного лечения после ТЭЛА, так как его эффективность была доказана в нескольких исследованиях. Важно отметить, что ривароксабан является единственным НОАК, который по предотвращению развития повторной тромбозомии превосходил не только плацебо (в исследовании EINSTEIN-Extension), но и активный препарат (а именно аспирин в исследовании EINSTEIN-CHOICE). При этом ривароксабан был сопоставим как с плацебо, так и с аспирином по профилю безопасности.

Одной из новых позиций в современных клинических руководствах по лечению ТЭЛА является возможность использовать НОАК (ривароксабан и эдоксабан¹) у пациентов с активным онкологическим заболеванием. В отношении ривароксабана основанием для этого стали результаты исследования SELECT-D, в котором ривароксабан у пациентов с раком и ТЭЛА оказался эффективнее по предотвращению повторных событий по сравнению со стандартным лечением далтепарином, имея сравнимые показатели безопасности.

Таким образом, имеющиеся данные нескольких клинических исследований у пациентов с ТЭЛА (в острый и отдаленный периоды) подтверждают возможность активного применения ривароксабана в этой клинической ситуации.

Ключевые слова: ТЭЛА, НОАК, ривароксабан, антикоагулянт, эффективность, безопасность

Для цитирования: Эрлих А.Д. Использование ривароксабана в лечении пациентов с тромбозом глубоких вен или тромбозом легочной артерии. *Атеротромбоз*. 2019(2):10-18. doi: 10.21518/2307-1109-2019-2-10-18

Конфликт интересов: статья подготовлена к публикации при участии фармацевтической компании АО «Байер», однако это не повлияло на мнение автора.

Rivaroxaban use in the treatment of patients with deep vein thrombosis or pulmonary embolism

A.D. Ertikh, ORCID: 0000-0003-0607-2673, e-mail: alexeyertikh@gmail.com

City Clinical Hospital No. 29 them. NE Bauman of Moscow Health Department; 2, Gospitalnaya ploshchad, Moscow, 123001, Russia

¹ В настоящее время не зарегистрирован на территории РФ.

Abstract

This article contains information on the possibilities of using rivaroxaban and other non-vitamin K-associated oral anticoagulants (novel oral anticoagulant (NOAC)) in patients with pulmonary embolism (PE) in both acute and later stages of the disease. In 2019, the European Cardiology Society released updated clinical guidelines, which slightly changed the rules of treatment. The rules state that if the anticoagulant therapy is planned to be started with oral drugs, it is recommended to use one of NOACs. The results of the Einstein-PE randomized clinical study proved the efficacy and safety of rivaroxaban in acute pulmonary embolism. In this study, rivaroxaban showed efficacy for prevention cases of repeated pulmonary embolism that was noninferior to the standard therapy. On top of that, the use of rivaroxaban was associated with fewer large bleeding. The recommended regimen for the use of rivaroxaban in acute pulmonary embolism is 15 mg twice daily for 21 days, then 20 mg once daily for at least 3 months. The article outlines issues related to the need to extend anticoagulant treatment beyond the established standard terms (3-6 months) and issues of choosing a drug for extended treatment. Among other NOACs, rivaroxaban has the most comprehensive evidence base for extended treatment after PE, as its efficacy has been proven in several studies. It is important to note that rivaroxaban is the only NOAC, which was superior not only to placebo (in the EINSTEIN-Extension study), but also to the active drug (more precisely, aspirin in the EINSTEIN-CHOICE study) in preventing the development of re-thromboembolism. At the same time, the safety profile of rivaroxaban was comparable with both placebo and aspirin. The possibility to use NOACs (rivaroxaban and edoxaban) in patients with active oncological disease is one of the new positions in modern clinical guidelines for the treatment of PE. As for rivaroxaban, the reason for this was the results of the SELECT-D study, in which rivaroxaban proved to be more efficient in preventing recurrence compared to the standard treatment with dalteparin, having comparable safety indicators in patients with cancer and PE. Thus, the available data from several clinical studies in patients with PE (in the acute and long-term periods) confirm the possibility of active use of rivaroxaban in this clinical situation.

Keywords: PE, NOAC, rivaroxaban, anticoagulant, efficacy, safety

For citation: Erlikh A.D. Rivaroxaban use in the treatment of patients with deep vein thrombosis or pulmonary embolism. *Aterotromboz = Atherothrombosis*. 2019(2):10-18. (In Russ.) doi: 10.21518/2307-1109-2019-2-10-18

Conflict of interest: the article was prepared for publication with the participation of Bayer pharmaceutical company, but this did not affect the author's opinion.

ВВЕДЕНИЕ

Развитие тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбозомболии легочной артерии (ТЭЛА), согласно классической теории, обусловлено сочетанием состояния гиперкоагуляции, венозным стазом и эндотелиальной дисфункции. Активное воздействие на тромбиновое звено свертывания крови с помощью антикоагулянтов является ключевым звеном в лечении ТГВ и ТЭЛА [1].

Говоря об использовании антикоагулянтов в современной клинической практике, можно выделить несколько проблем: 1) выбор антикоагулянта с наиболее оптимальным соотношением эффективности (предотвращение смерти и эмболических событий) и безопасности (риск развития кровотечений); 2) сроки начала антикоагулянтного лечения и выбор сроков его окончания; 3) выбор антикоагулянта для отдельных групп пациентов.

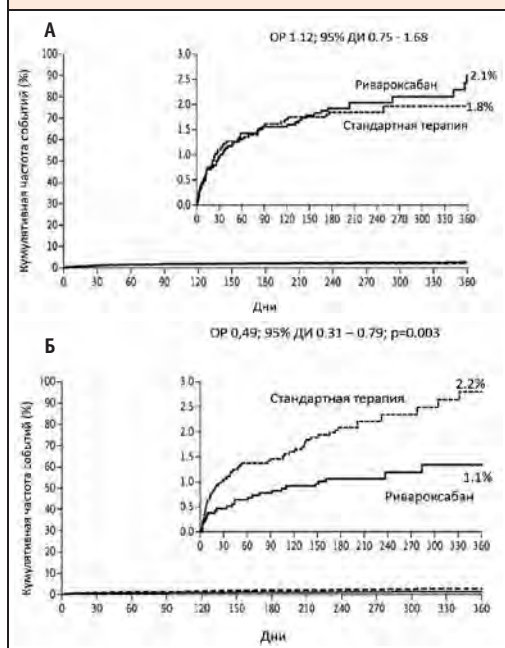
В настоящей работе будет сделан акцент на использовании препарата ривароксабан, который достаточно хорошо изучен у пациентов с ТГВ/ТЭЛА.

Тем интереснее это будет сделать, учитывая, что в 2019 г. вышли в свет обновленные клинические руководства Европейского общества кардиологов и Европейского респираторного общества по лечению пациентов с легочной эмболией [1].

ЛЕЧЕНИЕ ТЭЛА В ОСТРЫЙ ПЕРИОД

Одним из ключевых новшеств в антикоагулянтном лечении ТЭЛА является положение о том, что для пациентов, у которых в качестве стартового лечения может быть использован оральным антикоагулянт, рекомендовано использовать один из не-витамин-К-ассоциированных оральных антикоагулянтов (НОАК) – аписабан, дабигатран, ривароксабан

РИСУНОК. Результаты исследования EINSTEIN-PE: частота тромбозмболических событий (А) и частота больших кровотечений (Б)
FIGURE. EINSTEIN-PE study results: incidence of thromboembolic (A) and major bleeding events (B)



или эдоксабан¹. Это положение в современных руководствах относится к классу IA, то есть приносящее очевидную пользу и имеющее высокую доказательную базу.

Говоря о доказательной базе использования ривароксабана у пациентов с ТЭЛА, нужно отметить, что данные были получены в довольно крупном рандомизированном клиническом исследовании EINSTEIN-PE [2]. В нем сравнивались лечебные подходы с применением эноксапарина и последующим переходом на прием антагониста витамина К [АВК] (стандартная терапия) с приемом ривароксабана по схеме 15 мг 2 раза в сутки 3 недели, а затем 20 мг 1 раз в день. Всего

в исследование было включено 4832 пациента с симптоматической острой ТЭЛА независимо от наличия у них ТГВ. Через 3, 6 и 12 месяцев после рандомизации у включенных в исследование пациентов оценивали частоту развития повторной симптомной легочной эмболии (критерий эффективности), а также случаи развития больших или клинически значимых небольших кровотечений (критерий безопасности).

Результаты исследования показали, что по предотвращению повторных случаев ТЭЛА ривароксабан был не хуже «стандартной терапии»: 50 событий (2,1%) vs 44 событий (1,8%) [относительный риск (ОР) 1,12; 95% доверительный интервал (95%ДИ) 0,75–1,68; p = 0,003 для отсутствия различий]. При сопоставимой эффективности ривароксабан в исследовании EINSTEIN-PE, несомненно, выиграл по безопасности: частота случаев больших кровотечений в группе ривароксабана была почти в два раза меньше, чем в группе стандартной терапии: 26 (1,1%) vs 52 случаев (2,2%) [ОР 0,49; 95%ДИ 0,31–0,79; p = 0,003 для различия] [2].

Важно отметить, что в исследовании EINSTEIN-PE, как и в других, где есть группа пациентов, получавших антагонист витамина К, выявился очевидный недостаток этого лечения: сложность достижения целевого МНО. Даже в клиническом исследовании, где контроль за лечением традиционно куда строже, чем в реальной практике, время нахождения МНО в терапевтических значениях было в среднем 62,7%. При этом приверженность к приему ривароксабана свыше 80% была отмечена у 94,2% пациентов [2]. В целом результаты исследования EINSTEIN-PE концептуально совпадают с результатами клинических исследований с другими НОАК, куда включались пациенты как с ТЭЛА, так и с ТГВ: AMPLIFY с аписаканом [3], HOKUSAI VTE с эдоксабаном¹ [4] и RE-COVER I и II с дабигатраном [5, 6]. В каждом из этих исследований

¹ В настоящее время не зарегистрирован на территории РФ.

НОАК по эффективности не уступали стандартной терапии и превосходили ее по показателям безопасности. Так, в метаанализе этих исследований было показано, что применение НОАК по сравнению с АВК было связано с уменьшением частоты больших кровотечений на 31% (ОР 0,61; 95%ДИ 0,45–0,83) при статистически неразличимой частоте повторных тромбозов (ОР 0,90; 95%ДИ 0,77–1,06) [7].

Клинические рекомендации определяют состояния, при которых НОАК не должны использоваться у пациентов с ТГВ/ТЭЛА: а) выраженная почечная дисфункция (клиренс креатинина <30 мл/мин), б) беременность или грудное вскармливание, в) антифосфолипидный синдром (АФС) и г) признаки высокого риска с нестабильной гемодинамикой, требующие проведения тромболитической терапии [1].

Говоря о выборе того или иного НОАК для стартового лечения ТЭЛА, надо отметить, что не было ни одного исследования, в котором бы проводилось прямое сравнение различных НОАК между собой. Поэтому как ривароксабан, так и другие НОАК могут быть использованы в качестве антикоагулянтного лечения при ТЭЛА (лечение дабигатраном должно быть начато только после 5 дней применения парентерального антикоагулянта). При этом, назначая тот или иной препарат в острый период ТЭЛА, врач должен примерно представлять, есть ли у пациента необходимость продлить антикоагулянтное лечение сверх стандартных 3–6 месяцев [1].

ВЫБОР ДЛИТЕЛЬНОСТИ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ И ВЫБОР АНТИКОАГУЛЯНТА ДЛЯ ПРОДЛЕННОГО ЛЕЧЕНИЯ

Положения клинических руководств 2019 г. определяют особенности выбора длительности антикоагулянтного лечения после ТГВ/ТЭЛА:

- Антикоагулянтное лечение в терапевтических дозах рекомендовано всем пациентам на срок не менее 3 месяцев (класс IA).
- Пациентам с первым эпизодом ТГВ/ТЭЛА, вторичным к значимому преходящему/обратимому фактору риска, рекомендовано прекращение терапевтического использования орального антикоагулянта через 3 месяца (класс IB).
- Неопределенное по длительности лечение оральными антикоагулянтами в терапевтических дозах рекомендовано пациентам с повторным эпизодом венозной эмболии, не связанным со значимым преходящим или обратимым фактором риска (класс IB).
- Пациентам с АФС рекомендовано лечение антагонистом витамина К на неопределенно долгое время (класс IB).
- Продление на неопределенное время лечения оральными антикоагулянтами должно быть рассмотрено у пациентов с первым эпизодом ТЭЛА без явных выявляемых факторов риска (класс IIa).
- Продление на неопределенное время лечения оральными антикоагулянтами должно быть рассмотрено у пациентов с первым эпизодом ТЭЛА, связанным с персистирующим фактором риска, но не АФС (класс IIa).
- Продление на неопределенное время лечения оральными антикоагулянтами должно быть рассмотрено у пациентов с первым эпизодом ТЭЛА, связанным с незначимым преходящим или обратимым фактором риска (класс IIa).

В *таблице* представлены различные факторы, определяющие риск повторных эпизодов ТЭЛА в течение длительного времени.

Можно видеть, что есть довольно большая группа пациентов, которым будет требоваться продление антикоагулянтной терапии свыше 3 месяцев, хотя для многих пациентов с низким и промежуточным риском можно будет принять решение о прекращении антикоагулянтной терапии. Это решение порой приходится принимать с учетом дополнительных факторов

продления и прекращения антикоагулянтного лечения.

К дополнительным факторам продленной антикоагуляции может относиться мужской пол, повышенный уровень D-dimer или сохраняющиеся УЗДГ-признаки венозного тромбоза в конце стандартной антикоагулянтной терапии.

К дополнительным факторам возможно прекращения антикоагулянтного лечения относятся признаки высокого риска кровотечения: 1) пожилой возраст (особенно >75 лет); 2) предшествующие кровотечения (не связанные с обратимой или излечиваемой причиной); 3) активный рак; 4) предшествующий инсульт (и геморрагический, и ишемический); 5) сопутствующая антитромбоцитарная терапия или лечение нестероидными противовоспалительными препаратами (которые должны

быть исключены по возможности); 6) хроническая почечная дисфункция; 7) другие серьезные острые или хронические заболевания; 8) плохой контроль антикоагулянтной терапии (относится к пациентам, принимающим АВК) [1].

Говоря о выборе антикоагулянта для продления лечения ТЭЛА можно сказать, что ривароксабан является в этом отношении наиболее изученным. Первым исследованием, в котором была показана возможность его использования для продления антикоагулянтного лечения, стало исследование EINSTEIN-Extension [8]. В это двойное слепое плацебо-контролируемое исследование включались пациенты, которые уже участвовали в исследованиях EINSTEIN-PE и EINSTEIN-DVT из-за ТЭЛА или ТГВ соответственно. Через запланированные 6 или 12 месяцев антикоагулянтного лечения пациенты были рандомизированы либо к продолжению приема

ТАБЛИЦА. Риск повторных эпизодов ТЭЛА в течение длительного времени, основанный на различных факторах риска

TABLE. Long-term risk of episodes of recurrent PE based on various risk factors

Риск повтора ТЭЛА	Категории факторов риска	Примеры
Низкий (<3% в год)	Большие преходящие или обратимые факторы риска, связанные с >10-кратным повышением риска повторной ТЭЛА (в сравнении с пациентами без факторов риска)	<ul style="list-style-type: none"> • Операция с общей анестезией >30 минут • Пребывание на больничной койке из-за острого заболевания ≥ 3 дня • Травма с переломом
Промежуточный (3–8% в год)	Преходящие или обратимые факторы риска, связанные с ≤10-кратным повышением риска повторной ТЭЛА	<ul style="list-style-type: none"> • Небольшая операция с анестезией <30 минут • Пребывание на больничной койке из-за острого заболевания < 3 дня • Прием эстрогенов/контрацепция • Беременность или послеродовой период • Постельный режим из-за острого заболевания вне стационара • Повреждение ноги (без перелома), связанное с ограничением подвижности на ≥ 3 дня • Многочасовой перелет
	Неонкологические персистирующие факторы риска	<ul style="list-style-type: none"> • Воспалительное заболевание кишечника • Острое аутоиммунное заболевание
	Невыясненные факторы риска	
Высокий (>8% в год)		<ul style="list-style-type: none"> • Активный рак • Один или более предыдущих эпизодов ТЭЛА при отсутствии значимых преходящих или обратимых факторов риска • Антифосфолипидный синдром

ривароксабана в дозе 20 мг, либо к приему плацебо еще на 6–12 месяцев. В исследование было включено 1197 пациентов, и за время лечения частота новых тромбоэмболических событий среди тех, кто получал ривароксабан, составила 1,3% (8 пациентов из 602), а среди тех, кто получал плацебо, – 7,1% (42 пациента из 594). Частота больших кровотечений за время лечения была крайне мала: они произошли у 4 пациентов, принимавших ривароксабан, и ни у кого в группе плацебо ($p = 0,11$). И хотя частота клинически значимых небольших кровотечений на фоне приема ривароксабана была выше, 32 пациента (5,4%) vs 7 (1,2%), анализ общего клинического преимущества (объединение случаев тромбоэмболии и больших кровотечений) показал статистически значимое преимущество ривароксабана: 12 пациентов (2,0%) vs 42 пациентов (7,1%) со снижением относительного риска на 78% (ОР 0,28; 95%ДИ 0,15–0,53) [8].

Таким образом, исследование EINSTEIN-Extension показало несомненную пользу от продления лечения перенесенной ТЭЛА ривароксабаном сверх стандартного срока. Еще одно важное исследование – EINSTEIN-CHOICE [9] было посвящено сравнению использования различных доз ривароксабана с аспирином для предотвращения тромбоэмболических событий после стандартного антикоагулянтного лечения из-за ТГВ/ТЭЛА. В этом двойном слепом рандомизированном исследовании включенные пациенты ($n = 3365$) были рандомизированы на 3 группы: получавшие ривароксабан 20 мг 1 раз в день, получавшие ривароксабан 10 мг 1 раз в день или получавшие аспирин 100 мг 1 раз в день. В качестве первичной «конечной точки» оценивалась частота развития новой симптомной фатальной или нефатальной тромбоэмболии, которая за 12 месяцев лечения произошла у 17 пациентов (1,5%) на 20 мг ривароксабана, у 13 (1,2%) на 10 мг ривароксабана и у 50 (4,4%) на фоне приема аспирина. Таким образом, прием 20 мг

ривароксабана снижал частоту симптомной эмболии на 66% по сравнению с аспирином (ОР 0,34; 95%ДИ 0,20–0,59; $p < 0,001$), а прием 10 мг ривароксабана – на 74% по сравнению с аспирином (ОР 0,26; 95%ДИ 0,14–0,47; $p < 0,001$). При таком очевидном преимуществе ривароксабана над аспирином по эффективности показатели безопасности в трех группах сравнения – ривароксабан 20 мг, ривароксабан 10 мг и аспирин – значимо не различались, и частота больших кровотечений составила 0,5, 0,4 и 0,3% соответственно, а частота небольших клинически значимых кровотечений – 2,7, 2,0 и 1,8% соответственно.

Таким образом, в исследовании EINSTEIN-CHOICE было показано, что для продленного антикоагулянтного лечения ТГВ/ТЭЛА может быть использована уменьшенная доза ривароксабана 10 мг [9].

Важно отметить, что не для всех НОАК была показана возможность эффективно и безопасно быть использованными для продления сверх стандартных сроков лечебной антикоагуляции. Так, в исследовании AMPLIFY-EXTENSION [10] апиксабан в дозе 2,5 мг 2 раза в день показал достоверно меньшую частоту повторной ТЭЛА или смерти по сравнению с плацебо при сопоставимых показателях безопасности. Использование дабигатрана для продленного антикоагулянтного лечения было изучено в исследованиях RE-MEDI и RE-SONATA. Объединенные данные этих программ показали, что дабигатран в дозе 150 мг 2 раза в день хотя и превосходил плацебо по предотвращению повторной ТЭЛА, но значительно уступал по безопасности и был связан с более чем в 2 раза превосходящей плацебо частотой больших кровотечений (5,3% vs 1,8%).

Таким образом, по результатам клинических исследований по изучению различных НОАК для продленной антикоагуляции положения современных руководств говорят следующее: если решено принять решение о продлении

антикоагулянтного лечения у пациентов с ТЭЛА без активного онкологического процесса уменьшенной дозой НОАК, должно быть рассмотрено использование апиксабана (2,5 мг 2 раза в день) или ривароксабана (10 мг 1 раз в день) через 6 месяцев лечебной антикоагуляции (рекомендация класса IIaA) [1].

При этом ривароксабан является единственным препаратом, который показал свою пользу по продлению антикоагулянтного лечения в исследованиях, где он сравнивался не только с плацебо, но и с активным препаратом – аспирином [9]. Это важно понимать, так как аспирин в исследовании со схожими показаниями по продлению антитромботического лечения после стандартной антикоагулянтной терапии INSPIRE [11] показал свое превосходство перед плацебо (частота повторных тромботических осложнений составила 5,1% в группе аспирина и 7,5% в группе плацебо; ОР 0,68; 95%ДИ 0,51–0,90; $p = 0,008$).

В клинической практике решение о том, что в случае необходимости антикоагулянтное лечение после ТЭЛА может быть продолжено, зачастую должно приниматься еще на старте антикоагулянтной терапии. Поэтому знание о том, что у препарата есть возможность быть использованным для продления лечения, может быть важным аргументом в принятии клинических решений. Это тем более важно, что замена одного препарата другим по ходу лечения может быть связана с худшей приверженностью и с потенциально худшими исходами.

ВЫБОР АНТИКОАГУЛЯНТА ДЛЯ ОТДЕЛЬНЫХ ГРУПП ПАЦИЕНТОВ

Несомненно, выбирать отдельные группы пациентов довольно сложно ввиду их невероятного множества. Поэтому здесь будут рассмотрены лишь некоторые группы пациентов: а) беременные;

б) пациенты с тяжелой почечной дисфункцией; в) «хрупкие» пациенты; г) пациенты с активным кровотечением и д) пациенты с раком.

У беременных пациенток с ТЭЛА клинические руководства рекомендуют использовать низкомолекулярный гепарин (НМГ) весь срок беременности и не менее 6 недель после родов. Не рекомендовано использовать НОАК во время беременности и периода лактации. Рекомендуется выявлять пациенток высокого риска ТЭЛА для профилактического использования НМГ в случае будущих беременностей.

У пациентов с тяжелой почечной дисфункцией в качестве стартовой антикоагулянтной терапии рекомендовано использовать нефракционированный гепарин (с тщательным контролем АЧТВ).

У очень пожилых и «хрупких» пациентов необходимо оценивать клиническую вероятность ТЭЛА так же, как и у остальных пациентов. В целом у таких пациентов использование НОАК предпочтительно перед АВК, однако при сниженном клиренсе креатинина (>30 мл/мин). Для таких пациентов очень важно строго учитывать особенности полифармации, помогать соблюдать интервалы между приемами препаратов, более часто оценивать почечную и печеночную функции, регулярно переоценивать риск кровотечений.

При активном кровотечении и невозможности использовать антикоагулянты пациенту с ТЭЛА показана установка фильтра в нижнюю полую вену (преимущественно снимаемого). При этом также рекомендована регулярная переоценка необходимости возобновления/начала приема антикоагулянта после прекращения кровотечения и необходимости удаления фильтра.

У пациентов с острым ТГВ/ТЭЛА на фоне онкологического процесса современные клинические руководства рекомендуют рассмотреть возможность использовать ривароксабан или эдоксабан¹ в качестве альтернативы НМГ, за исключением

¹ В настоящее время не зарегистрирован на территории РФ.

пациентов с гастроинтестинальным раком (класс рекомендаций IIa). В отношении ривароксабана такая возможность была показана по результатам исследования SELECT-D [12], где стандартная терапия ТГВ/ТЭЛА у пациентов с раком (далтепарин 200 ЕД/кг п/к 1 раз в день в течение 30 дней, затем 150 ЕД/кг 1 раз в день 5 месяцев) сравнивалась с приемом ривароксабана (15 мг 2 раза в день 21 день, затем 20 мг в день до 6 месяцев). Важно отметить, что более половины включенных пациентов имели метастатические поражения, почти 70% получали лечение рака на момент включения (из них 81% – химиотерапию). Всего в исследование было включено 406 пациентов (средний возраст 67 лет), у которых частота повторной ТЭЛА за время лечения составила 11% в группе далтепарина и 4% в группе ривароксабана (ОР 0,43; 95%ДИ 0,19–0,99). По частоте развития больших кровотечений группы сравнения значимо не различались – 4% для далтепарина vs 6% для ривароксабана (ОР 1,83; 95%ДИ 0,68–4,96), не было также различий по частоте фатальных кровотечений (по 0,5%). При этом большинство развившихся кровотечений были гастроинтестинальными, поэтому авторы клинических рекомендаций ввели ограничение на использование ривароксабана у пациентов с ТГВ/ТЭЛА и раком верхних отделов ЖКТ (эти же ограничения относятся также и к эдоксабану¹) [12, 13]. В целом результаты исследования SELECT-D крайне важны для практической медицины, так как у

многих пациентов с ТГВ/ТЭЛА и раком, которым требуется длительная антикоагуляция, применение ривароксабана и далтепарина позволяет избавиться от необходимости длительно использовать подкожные инъекции НМГ, которые ранее были единственно доказанным лечением у этих пациентов. При этом уже через несколько месяцев большинство пациентов прекращают адекватное лечение из-за неудобства инъекционных препаратов. Возможность использовать ривароксабан при сочетании ТГВ/ТЭЛА с раком может способствовать большей приверженности к лечению, а значит, может быть связана с лучшими исходами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение надо отметить, что антикоагулянтное лечение пациентов с ТЭЛА с использованием НОАК заняло прочное место в ежедневной клинической практике. По данным российского регистра ТЭЛА «СИРЕНА» (которые были доложены на Российском национальном конгрессе кардиологов 2019 года в Екатеринбурге и пока не опубликованы), НОАК были назначены 59% пациентов с диагностированной ТЭЛА. При этом ривароксабан оказался наиболее часто используемым препаратом среди других НОАК – его получали 33% пациентов.

Поступила / Received 19.11.2019

Отрецензирована / Review 03.12.2019

Принята в печать / Accepted 03.12.2019

МА-XAR-RU-0124–1

¹ В настоящее время не зарегистрирован на территории РФ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES:

1. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *European Heart Journal*. 2019;(00):1–61. doi: 10.1093/eurheartj/ehz405.
2. The EINSTEIN – PE Investigators. Oral Rivaroxaban for the Treatment of Symptomatic Pulmonary Embolism. *N Engl J Med*. 2012;(366):1287–1297. doi: 10.1056/NEJMoa1113572.
3. Agnelli G., Buller H.R., Cohen A., Curto M., Gallus A.S., Johnson M., Masiukiewicz U., Pak R., Thompson J., Raskob G.E., Weitz J.I. AMPLIFY Investigators. Oral Apixaban for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;(369):799–808. doi: 10.1056/NEJMoa1302507.
4. The Hokusai-VTE Investigators. Edoxaban versus Warfarin for the Treatment of Symptomatic Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;(369):1406–1415. doi: 10.1056/NEJMoa1306638.

5. Schulman S., Kearon C., Kakkar A.K., Mismetti P., Schellong S., Eriksson H., Baanstra D., Schnee J., Goldhaber S.Z. RE-COVER Study Group. Dabigatran versus Warfarin in the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. *N Engl J Med.* 2009;361(24):2342–2352. doi: 10.1056/NEJMoa0906598.
6. Schulman S., Kakkar A.K., Goldhaber S.Z., et al., on behalf of the RE-COVER II Trial Investigators. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation.* 2014;129:764–72. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004450.
7. van Es N., Coppens M., Schulman S., Middeldorp S., Büller H.R. Direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonists for acute venous thromboembolism: evidence from phase 3 trials. *Blood.* 2014;(124):1968–1975. doi: 10.1182/blood-2014-04-571232.
8. Romualdi E., Donadini M.P., Ageno W. Oral rivaroxaban after symptomatic venous thromboembolism: the continued treatment study (EINSTEIN-extension study). *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2011;9(7):841–844. doi: 10.1586/erc.11.62.
9. Weitz J.I., Lensing A.W.A., Prins M.H., Bauersachs R., Westendorf J.B., Bounameaux H., Brighton T.A., Cohen A.T., Davidson B.L., Decousus H., Freitas M.C.S., Holberg G. et al. for the EINSTEIN CHOICE Investigators. Rivaroxaban or Aspirin for Extended Treatment of Venous Thromboembolism. *N Engl J Med.* 2017;(376):1211–1222. doi: 10.1056/NEJMoa1700518.
10. Agnelli G., Buller H.R., Cohen A., Curto M., Gallus A.S., Johnson M., Porcari A., Raskob G.E., Weitz J.I. AMPLIFY-EXT Investigators. Apixaban for Extended Treatment of Venous Thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013;368(8):699–708. doi: 10.1056/NEJMoa1207541.
11. Simes J., Becattini C., Agnelli G., Eikelboom J.W., Kirby A.C., Mister R., Prandoni P., Brighton T.A. INSPIRE Study Investigators (International Collaboration of Aspirin Trials for Recurrent Venous Thromboembolism). Aspirin for the prevention of recurrent venous thromboembolism: the INSPIRE collaboration. *Circulation.* 2014;130(13):1062–1071. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.008828.
12. Young A.M., Marshall A., Thirlwall J., Chapman O., Lokare A., Hill C., Hale D., Dunn J.A., Lyman G.H., Hutchinson C., MacCallum P., Kakkar A., Hobbs F.D.R., Petrou S., Dale J., Poole C.J., Maraveyas A., Levine M. Comparison of an Oral Factor Xa Inhibitor With Low Molecular Weight Heparin in Patients With Cancer With Venous Thromboembolism: Results of a Randomized Trial (SELECT-D). *J Clin Oncol.* 2018;36(20):2017–2023. doi: 10.1200/JCO.2018.78.8034.

Информация об авторе:

Эрлих Алексей Дмитриевич, д.м.н., заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии для кардиологических больных, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 29 им. Н.Э. Баумана Департамента здравоохранения города Москвы»; 123001, Россия, Москва, Госпитальная площадь, д. 2; e-mail: alexeyerlikh@gmail.com

Information about the author:

Aleksey D. Erlikh, Dr. of Sci. (Med.), Head of Cardiovascular Resuscitation and Intensive Care Unit, State Budget Institution of Health of the city of Moscow «City Clinical Hospital No 29 them. NE Bauman Moscow Health Department»; 2, Gosptalnaya ploschad, Moscow, 123001, Russia; e-mail: alexeyerlikh@gmail.com

Пациент с ИБС и мультифокальным атеросклеротическим поражением (клинический разбор)

Е.П. Панченко

Научно-исследовательский институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова Национального медицинского исследовательского центра кардиологии; 121552, Россия, Москва, 3-я Черепковская, д. 15А

Пациенты с коронарной болезнью сердца нередко имеют атеросклеротическое поражение и в других сосудистых бассейнах. В последние годы были завершены исследования с антитромботическими препаратами, показавшие возможность влияния на прогноз заболевания и определяющие исходы у данной категории больных. Цель настоящего разбора – привлечь внимание читателей к проблеме пациентов с мультифокальным атеросклеротическим поражением и проинформировать читателей о последних изменениях в клинических рекомендациях по лечению таких пациентов.

Пациент А., 65 лет

Жалобы

- Периодически боли за грудиной (после ходьбы быстрым темпом на 200—300 м, в покое редко ~ 1 раз 2–3 недели), проходят после остановки или приема нитроглицерина через 1–2 минуты
- Боли в икроножных мышцах при ходьбе, БДХ — 100 м, МДХ до 1 км.
- Иногда (~1 раз в месяц) подъемы АД до 170/110 мм рт. ст.

Анамнез

- 20 лет (с 45 лет) АГ. Максимальное АД 170/110 мм рт. ст., на терапии АД 140/80 мм рт. ст.
- 2001 год (с 47 лет) — клиника стенокардии
- 2003 год (спустя 2 года) — провели КАГ в связи с усугублением стенокардии → стеноз в с/3 ПНА, установлен Curge
- 2013 год (через 10 лет) — клиника ИС (м/о ИМ) → ЧКВ на ОА, установлен стент Promus Premier
- 2003 год (49 лет) — СД 2 типа, принимает глюкованс (глибенкламид 2,5 мг + метформин 500 мг) утром и глюкофаж 1000 мг вечером. Гликемия натощак 6,7–8,0 ммоль/л, HbA1C — 6,9%
- ПХ появилась в 2013 году, БДХ — 150 м
- Стенозы в брахиоцефальных артериях 45–50% бессимптомные, обнаружены в 2013 году

Терапия при поступлении

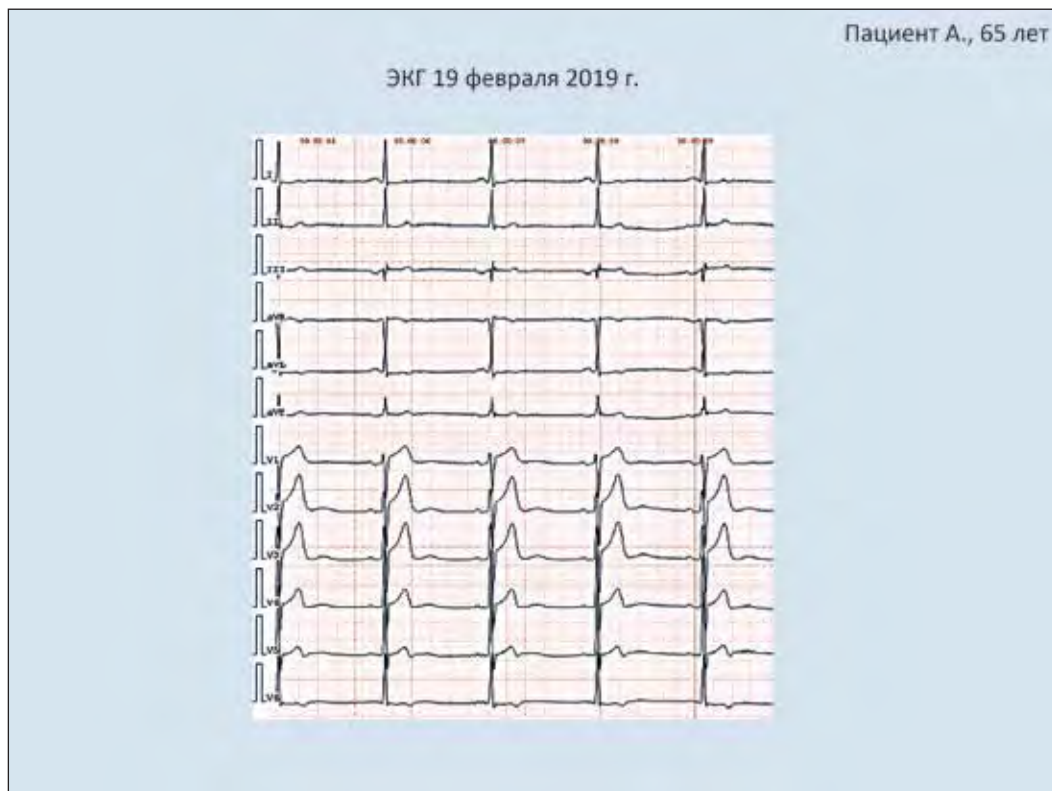
- Конкор 2,5 мг
- Эдарби Кло (азилсартан медоксомил, хлорталидон) 40/12,5 мг
- Аспирин кардио 100 мг
- Аторвастатин 40 мг
- Глюкованс (глибенкламид 2,5 мг + метформин 500 мг) утром
- Глюкофаж 1000 мг вечером

Вашему вниманию представляется пациент мужского пола в возрасте 65 лет. Как видно из данных, представленных на слайде, у пациента при поступлении была клиника стабильной стенокардии напряжения с очень редкими приступами покоя, а также клиника перемежающейся хромоты с максимальной дистанцией ходьбы 1 км.

Из анамнеза известно о наличии артериальной гипертензии, стабилизированной приемом гипотензивных препаратов на цифрах 140/80 мм рт. ст. Клиника стенокардии напряжения в течение 18 лет, за это время были два обострения течения ИБС: в 2003 г., когда проводилась КАГ и был установлен стент, выделяющий лекарство (Sypher) в переднюю нисходящую артерию (ПНА), и в 2013 г., когда был госпитализирован с диагнозом «нестабильная стенокардия (НС)». Вновь была выполнена КАГ и был установлен стент в проксимальный отдел огибающей артерии (ОА).

Около 15 лет у пациента сахарный диабет (СД) 2-го типа, характеристика гипогликемической терапии представлена на слайде, судя по значениям гликированного гемоглобина, в настоящее время СД компенсирован приемом гипогликемических препаратов.

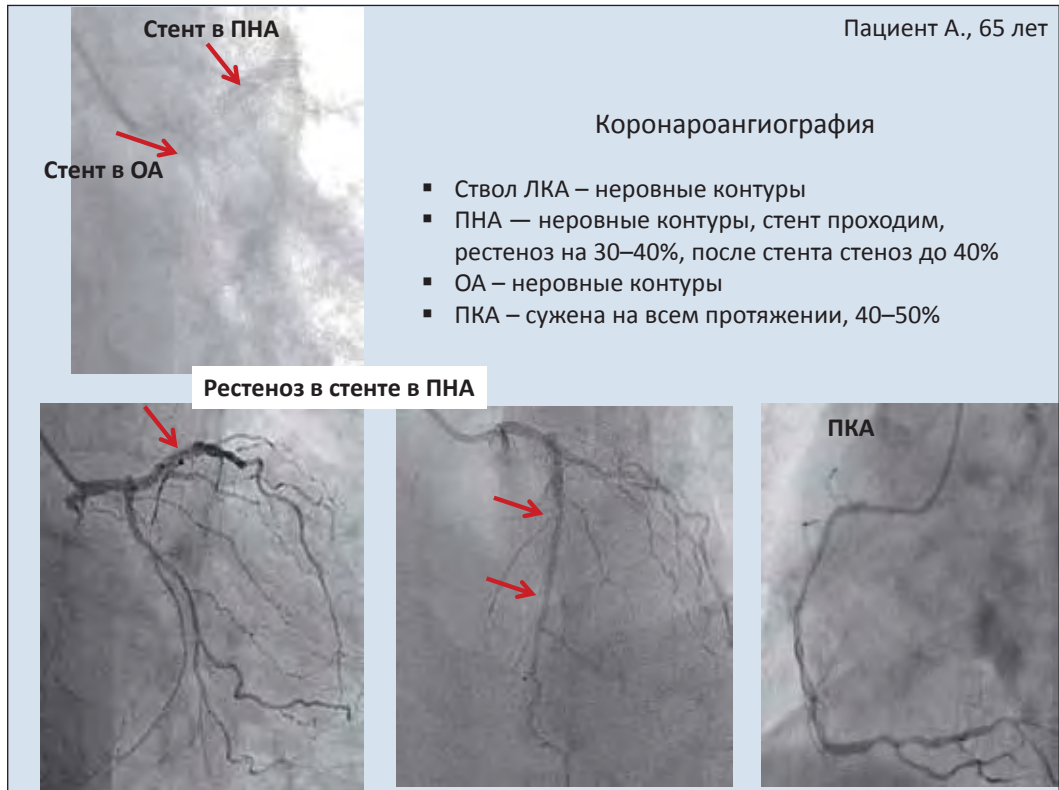
Клиника ПХ появилась впервые 6 лет назад, обследование, проведенное в то время, выявило бессимптомные стенозы в брахиоцефальных артериях, суживающих просвет сосудов на 45–50%.



На ЭКГ, снятой при поступлении, данных за перенесенный ИМ нет, ритм синусовый, отчетливых ишемических изменений не обнаружено.

<p>Эхокардиография, 13 февраля 2019 г.</p>	<p>Холтеровское мониторирование ЭКГ, 14 февраля 2019 г.</p>
<p>Пациент А., 65 лет</p> <p>Рост 175 см, вес 92 кг Индекс массы тела: 30 Площадь поверхности тела: 2,11 Аорта: уплотнена АО корень = 3,2 см (N = 2,0–3,7 см) Левое предсердие: не увеличено ЛП = 4,0 см (N = 2,7–3,8 см – жен., N = 3,0–4,0 см – муж.) Объем ЛП = 60 мл (N до 52 мл – жен., N до 58 мл – муж.) (индекс объема ЛП = 28,4 мл/м² (N до 34 мл/м²)) Полость левого желудочка: не расширена КДР = 4,8 см (N = 3,8–5,3 см – жен., N = 4,2–5,8 см – муж.) Сократительная функция миокарда левого желудочка: удовлетворительная ФВ – 60% по Симпсону (N = 54–74% – жен., N = 52–72% – муж.) Нарушение локальной сократимости: нет четких Межжелудочковая перегородка: несколько утолщена; в базальном сегменте = 1,2, в среднем сегменте = 1,0 ТМЖП = 1,1 см (N = 0,6–0,9 см – жен., N = 0,6–1,0 см – муж.) S-образная форма МЖП Задняя стенка левого желудочка: не утолщена ТЗЛСЖ = 1,0–1,1 см (N = 0,6–0,9 см – жен., N = 0,6–1,0 см – муж.) ММЛЖ (по ASE) = 181,9 г (N до 162 г (ж.), до 224 г (м.)) ИММЛЖ (по ASE) = 86,2 г/м² (N до 95 г/м² (ж.), до 115 г/м² (м.)) Аортальный клапан: створки уплотнены, несколько Амплитуда раскрытия: нормальная Митральный клапан: створки не уплотнены, противофаза: есть Трикуспидальный клапан: створки не уплотнены Противофаза: есть Правое предсердие: не расширено S ПП = 16 см² (N < 18 см²) Правый желудочек: не расширен ПЗР = 2,5 см (N до 2,9 см) Нижняя полая вена: не расширена, коллабирует > 50% Признаки легочной гипертензии: измерение СДЛА затруднено из-за слабовыраженной струи ТР Допплерэхокардиография: патологические потоки в полостях сердца: не выявлены Признаки недостаточности клапанов: митрального 1 ст. трикуспидального 1 ст. Признаки стеноза клапана: нет Трансмитральный поток: замедленная релаксация Диастолическая функция миокарда ЛЖ: нарушена Комментарий: Исследование затруднено из-за плохого «УЗ окна» Заключение: Аорта уплотнена. Камеры сердца не увеличены. Четких зон нарушения локальной сократимости не выявлено. Глобальная сократимость ЛЖ удовлетворительная. Нарушение диастолической функции ЛЖ (по 1 типу). Гемодинамически не значимые клапанные регургитации</p>	<p>Динамическое ЭКГ-обследование проведено по трем отведениям: отведение, близкое к V5, – канал N1; отведение, близкое к V1, – канал N2; отведение, близкое к V6, – канал N3. Анализ произведен по каналу N1, 2 и 3 ЭКГ регистрировали на протяжении 23 ч 08 мин с началом 09 ч 43 мин (1-е сутки) и окончанием в 08 ч 51 мин (2-е сутки). Всего зарегистрировано 78 640 комплексов QRS, из которых 427 отнесены к артефактам. Исключая артефакты, ЭКГ проанализирована в течение 23 ч 00 мин Основной ритм синусовый. Средняя ЧСС – 56 уд/мин Макс. ЧСС – 76 уд/мин, зарегистрирована в 10 ч 01 мин (1-е сутки) Мин. ЧСС – 45 уд/мин, зарегистрирована в 10 ч 45 мин (1-е сутки) Нормальных комплексов QRS – 77978, аберрантных – 0</p> <p>ДИНАМИКА ST-СЕГМЕНТА (канал V6) Уровень сегмента ST определяли на расстоянии 80 мс от точки J. Эпизодов депрессии сегмента ST более (-0,1 мм) не обнаружено</p> <p>ЖЕЛУДОЧКОВАЯ ЭКТОПИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ - зарегистрирована в количестве 1 ЖЭС или в среднем < 0,1 ЖЭС/ч, что составило < 0,01 от общего числа комплексов QRS Желудочковая эктопическая активность монофокусная Одиночных ЖЭС – 1 Бигеминия (число ЖЭС) – 0 Парных ЖЭС (куплеты) – 0 Пробежек ЖТ (3 и более ЖЭС) – 0</p> <p>НАДЖЕЛУДОЧКОВАЯ ЭКТОПИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ - представлена общим числом комплексов QRS 234 или в среднем 10,1 НЖЭС/ч, что составило 0,29 от общего числа комплексов QRS. Из них нормальных комплексов QRS 234, аберрантных – 0 Одиночных НЖЭС – 218 Парных НЖЭС (куплеты) – 4 Пробежек НЖТ (3 и более НЖЭС) – 2 Всего 8 НЖЭС вошло в состав пробежек НЖТ. Наибольшая по продолжительности НЖТ состояла из 4 комплексов в 10 ч 3 мин (1-е сутки). Максимальная ЧСС во время НЖТ составила 122 уд/мин в 10 ч 3 мин (1-е сутки)</p> <p>Паузы (RR > 2500 мс или увеличение RR на 50) - не зарегистрированы</p>

Результаты эхокардиографии и суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру представлены на слайде. У больного сохранена фракция выброса, нет зон гипо- и акинеза. Имеются признаки диастолической дисфункции, характерные для пациентов с артериальной гипертонией. При суточном мониторировании ЭКГ, проводившемся на обычном для больного двигательном режиме, данных за ишемию миокарда не получено, нарушений ритма и проводимости не обнаружено.



Ангиографическая характеристика коронарного русла представлена на слайде. Обнаружены множественные гемодинамически незначимые изменения практически во всех коронарных артериях, включая ствол ЛКА. Имеются признаки рестеноза в стенте, установленном в ПНА, суживающего стентированный сегмент на 30–40%.

Биохимия крови (февраль 2019 г.)		Пациент А., 65 лет
АСТ	10,0 Ед/л	
АЛТ	11,0 Ед/л	
Общий белок	68,0 г/л	
Креатинин	132,6 мкмоль/л (N = 62,0–115,0)	
СКФ (Кокрофт — Голт)	64 мл/мин (53 мл/мин/1,73м ²)	
Калий	4,0 ммоль/л	
Глюкоза	4,0–6,9–6,8 ммоль/л	
НbA1C	6,9%	
ОХС/ХС ЛПНП	5,33/2,0 ммоль/л	
ТГ	1,8 ммоль/л	
Билирубин общий	13,2 ммоль/л	
Общий белок	68 г/л	

Стадия ХБП	Описание	СКФ (мл/мин/1,73 м ²)
I	Признаки повреждения почек с нормальной или повышенной СКФ	> 90
II	Признаки повреждения почек с начальным снижением СКФ	89–60
III	Умеренное снижение СКФ	59–30
IV	Выраженное снижение СКФ	29–15
V	Терминальная почечная недостаточность	< 15

В биохимическом анализе крови обращает на себя внимание повышение креатинина со снижением клиренса по формуле Кокрофта – Голта до 64 мл/мин и недостижение целевого значения ЛС ЛПНП, несмотря на прием статинов.

Вопросы, на которые должен ответить врач, столкнувшись с таким пациентом, могут быть сформулированы следующим образом:

1. Нуждается ли пациент в процедуре реваскуляризации в коронарном бассейне?
2. Какие дополнительные обследования необходимо сделать пациенту?
3. Каков риск сердечно-сосудистых осложнений у больного (факторы, определяющие риск)?
4. Как повлиять на риск сердечно-сосудистых осложнений у пациента?

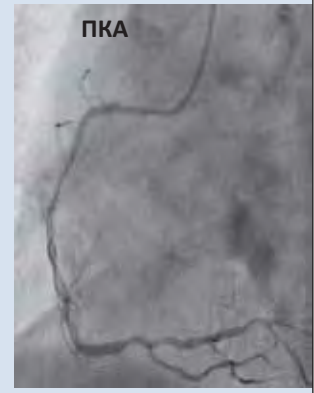
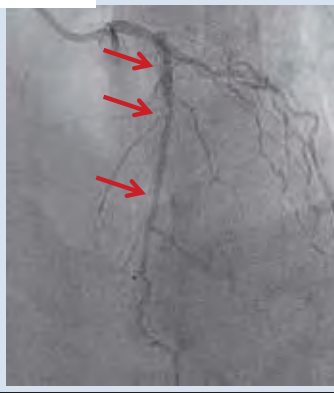
1. Нуждается ли пациент в процедуре реваскуляризации в коронарном бассейне?



Коронароангиография

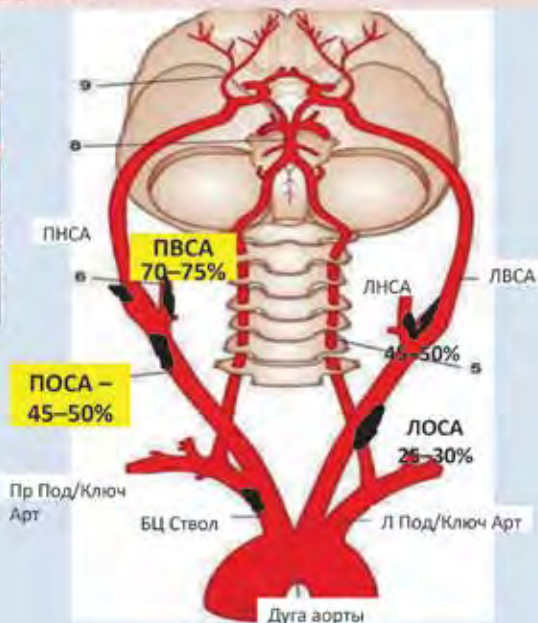
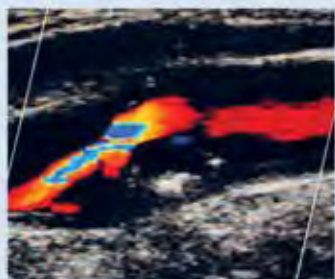
- Ствол ЛКА – неровные контуры
- ПНА — неровные контуры, стент проходим, рестеноз на 30–40%, после стента стеноз до 40%
- ОА – неровные контуры
- ПКА – сужена на всем протяжении 40–50%

Рестеноз в стенке в ПНА



Несмотря на многососудистое поражение коронарных артерий, в настоящее время больной не нуждается во вмешательстве, т. к. имеющиеся стенозы в коронарных артериях не достигли критических величин, а стенокардия носит стабильный характер.

2. Какие дополнительные обследования необходимо сделать пациенту?

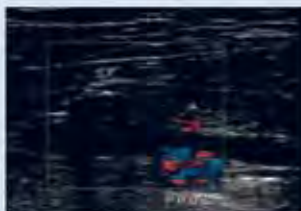
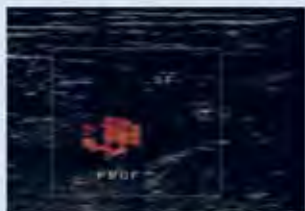


УЗДАГ сонных артерий
15.02.2019

Учитывая мультифокальность атеросклеротического поражения и имевшие место в прошлом (2013 г.) стенозы в брахиоцефальных артериях, необходимым представлялось проведение УЗДАС сонных артерий, по результатам которого, помимо известных изменений, было обнаружено стенозирование ПНСА на 70–75%.

Пациент А., 65 лет

Окклюзия обеих ПБА



Кровообращение обеих нижних конечностей субкомпенсировано:
лодыжечно–плечевой индекс давления (ЛПИ):

- справа 0,65
- слева 0,69

При УЗДАС артерий нижних конечностей, помимо окклюзии обеих ПБА, обнаружена субкомпенсация кровообращения, величины лодыжечно-плечевых индексов (ЛПИ) представлены на слайдах.


3. Каков риск сердечно–сосудистых осложнений у больного?

Риск сердечно–сосудистых осложнений очень высокий

- Поражение 3 сосудистых бассейнов (коронарный, брахиоцефальный, АПАНК)
- АГ (достигнуты целевые значения АД)
- СД (компенсация, HbA1C — 6,9%)
- ХБП II стадии (КлКр 64 мл/мин (53 мл/мин/1,73 м²))
- ХС ЛПНП – 2,0 ммоль/л, не достигнуты целевые значения (цель 1,4 ммоль/л)
- Стеноз в правой ВСА более 70%, гетерогенная бляшка – оперировать?

Отвечая на вопрос о риске ССО у данного пациента, следует подчеркнуть, что он очень высокий и определяется наличием атеросклеротического поражения в коронарном, брахиоцефальном и периферическом бассейнах, артериальной гипертонии, сахарного диабета ХБП II стадии, недостижением целевых значений ХС ЛПНП. Следует подчеркнуть обнаруженное с помощью УЗДАС прогрессирующее атеросклеротическое поражение в брахиоцефальном бассейне с формированием стеноза в правой ВСА до 70% в виде гетерогенной бляшки с подрывтым краем.

МУЛЬТИФОКАЛЬНОСТЬ АТЕРОТРОМБОТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ

 – поражение 2 и более бассейнов



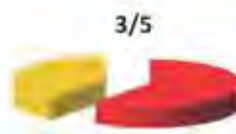
ИБС

n = 40 258



ИБМ

n = 18 843



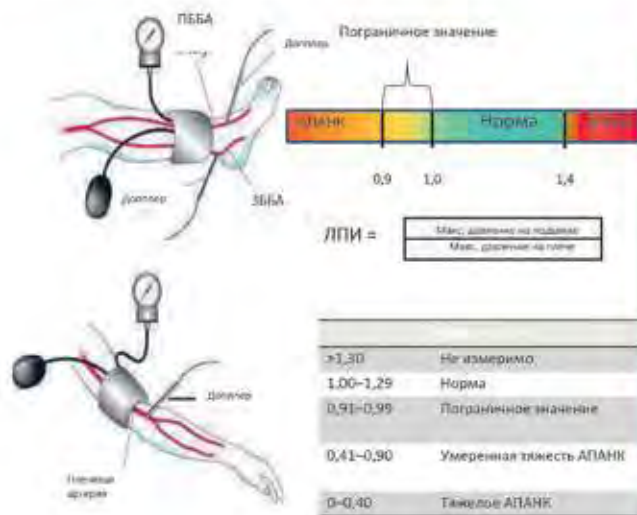
АПАНК

n = 8 273

Bhatt D.L. et al., on behalf of the REACH Registry Investigators. JAMA. 2006;295(2):180–189

Насколько часто встречается в реальной клинической практике сочетание атеросклеротического поражения в нескольких сосудистых бассейнах? По данным регистра REACH, объединившего стабильных больных ИБС, ИБМ и с атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей, частота поражения как минимум двух сосудистых бассейнов у больных ИБС составила 25%. У больных с ИБМ (перенесшие ИИ/ТИА) – 40% и у больных с АПАНК – 60%.

Измерение ЛПИ – простой способ диагностики АПАНК



Кому следует измерять ЛПИ в клинической практике?

Пациенты с проявлениями АПАНК

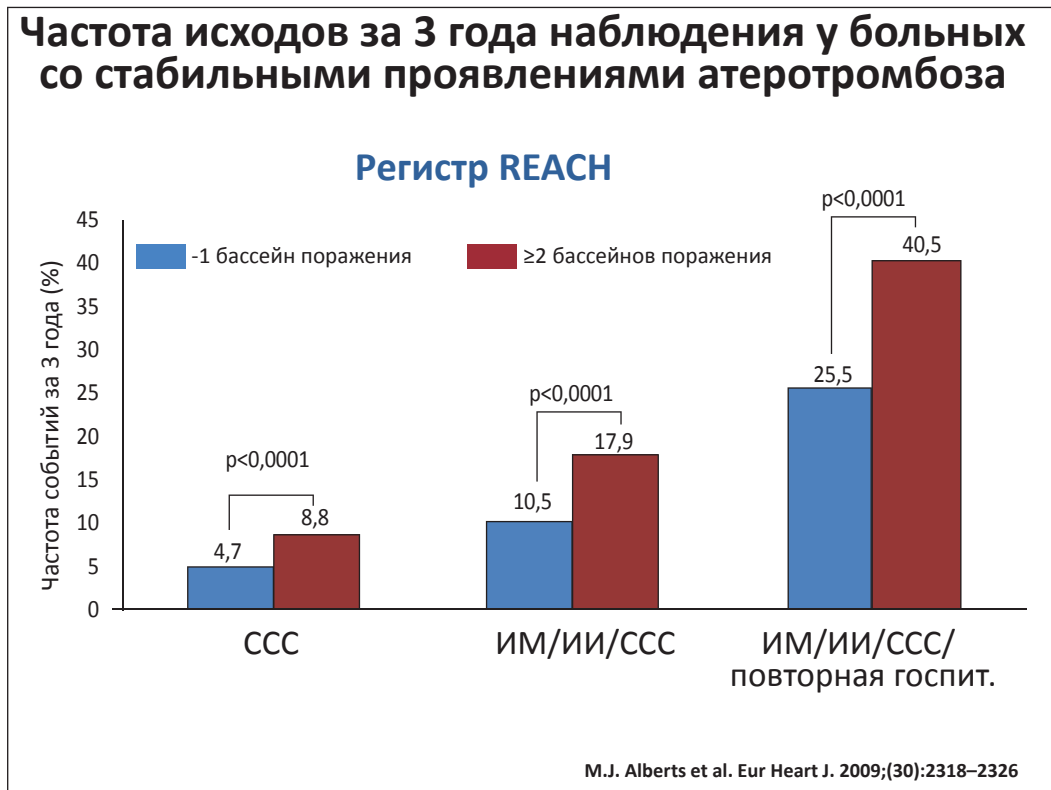
- Отсутствие пульса
- Боль при ходьбе
- Незаживающая язва и/или гангрена

Пациенты высокого риска АПАНК

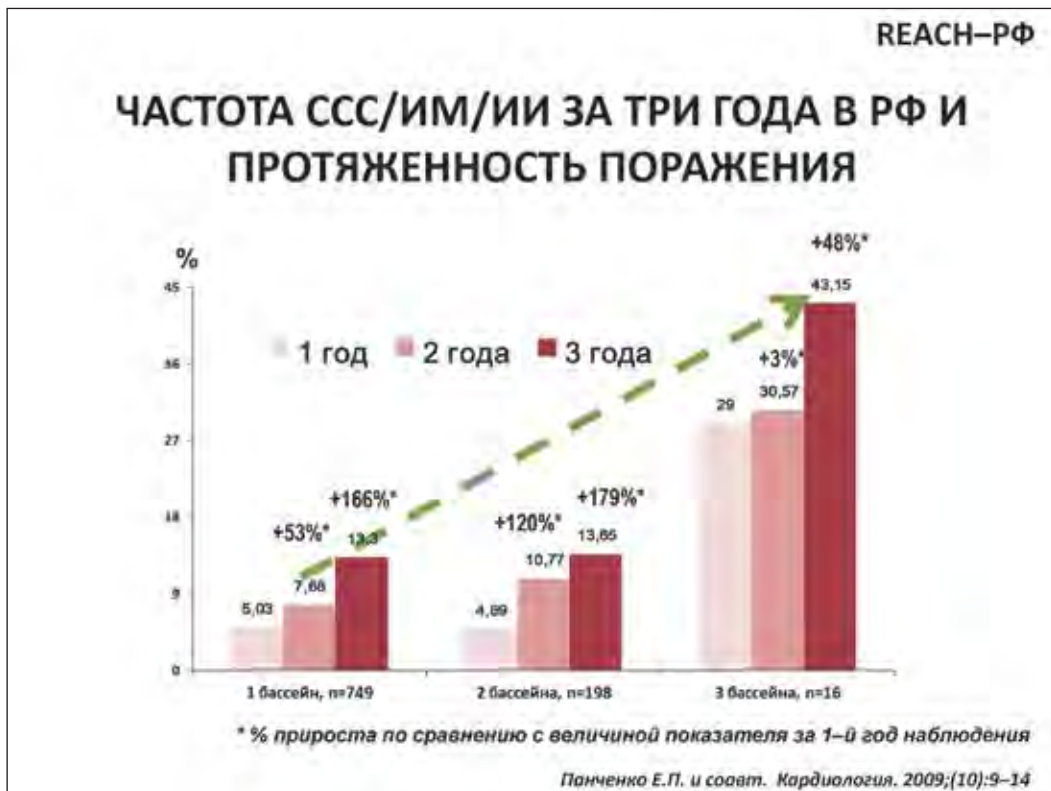
- Наличие ИБС
- Поражение других бассейнов: ААА, ХБП
- Лица старше 65 лет
- Лица младше 65 лет, но высокого СС-риска
- Семейный анамнез АПАНК

1. Kannel WB, Castelli MP, Gillin G, et al. (1976) Ankle-brachial ratio: a simple method for grading arterial disease. *Circulation* 53: 350-359.

Следует отметить, что больные с АПАНК часто бывают бессимптомными. Как правило, диагноз «АПАНК» основывается на клинике перемежающейся хромоты и отсутствии пульса на артериях нижних конечностей (Criqui M.H. et al. *Circulation*. 1985; 71: 516-522; Marinelli M.R. et al. *JAMA*. 1979; 241: 2031-2034). Измерение ЛПИ позволяет поставить диагноз «АПАНК» больным без клиники ПХ (Hirsch A.T. et al. *JAMA*. 2001; 19: 286: 1317-1324). Установлено, что снижение ЛПИ является сильным, независимым предиктором общей смертности (Vogt M.T. et al. *J Am Geriatr Soc*. 1993; 43: 523-545), а выживаемость больных снижается при величине ЛПИ < 0,9 (Newman A.B. et al. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999; 19: 538-545). На рисунке перечислены ситуации, при которых должен быть измерен ЛПИ.



Как показал анализ трехлетнего наблюдения за пациентами, включенными в регистр REACH, частота неблагоприятных прогноз-определяющих исходов, объединяющих смерть от сердечно-сосудистых причин, ишемический инсульт и инфаркт миокарда, напрямую зависит от количества сосудистых бассейнов, вовлеченных в атеросклеротический процесс.



Анализ российского фрагмента больных, включенных в регистр REACH, наглядно демонстрирует, что частота прогноз-определяющих негативных исходов нарастает не только по мере увеличения протяженности атеросклеротического поражения, но и по мере наблюдения за больными.



Полученные нами данные наблюдения за 391 пациентом со стабильной ИБС, подвергнутым плановому ЧКВ, в течение трех лет выявили отчетливую зависимость частоты тромботических событий от наличия сопутствующего периферического атеросклероза, которая в наибольшей степени проявилась через 6–12 месяцев после ЧКВ, когда отменялся второй антитромбоцитарный препарат, как правило клопидогрел. Через 3 года наблюдения шанс прожить это период времени без тромботических событий у пациентов с изолированным поражением коронарных артерий был в 4,12 раза выше 95% ДИ (1,9–9,3), $p = 0,0003$.

ФАКТОРЫ РИСКА СС–СМЕРТИ

(предсказательная модель – 2 года наблюдения для всех больных)

Переменная	ОР	р
Мужской пол	1,3	0,0002
Возраст (годы)	1,06	<0,0001
Курение	1,32	0,0086
Диабет	1,6	<0,0001
Бассейны (1, 2, 3)	1,0; 1,35; 1,83	<0,0001
ДАД (10 мм рт. ст.)	0,89	<0,0001
Фибрилляция предсердий	1,33	0,0004
ХСН	2,67	<0,0001
Статины	0,78	<0,0001
Аспирин	0,83	0,0086



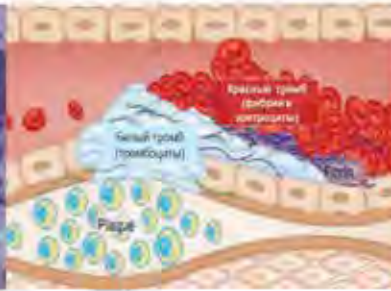
Wilson et al. An International Risk Prevention Model for Recurrent Cardiovascular Events in the REACH Registry. ACC, 2007

В одном с многочисленных анализов пациентов, включенных в регистр REACH, была построена двухлетняя предсказательная модель факторов риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний для всех пациентов, включенных в регистр. Среди факторов, повышающих риск смерти, оказались мужской пол, курение, сахарный диабет, мультифокальное атеросклеротическое поражение, фибрилляция предсердий и хроническая сердечная недостаточность. Снижали ОР сердечно-сосудистой смерти два фактора: прием статинов и аспирина.

Тромбы состоят из тромбоцитов, фибриногена, фибрина и эритроцитов



Тромбоциты и фибриноген
(«белые» тромбы)



Эритроциты и фибрин
(«красные» тромбы)

Два одновременно протекающих процесса:

1. Активация тромбоцитов → тромбоцитарная «пробка»
2. Активация каскада свертывания → тромбин → фибрин

Weisel et al., JBC 1992;267:16637–43; Beygui et al., Circulation 2006;113:e21–e23; S Jackson Nature Medicine 2011

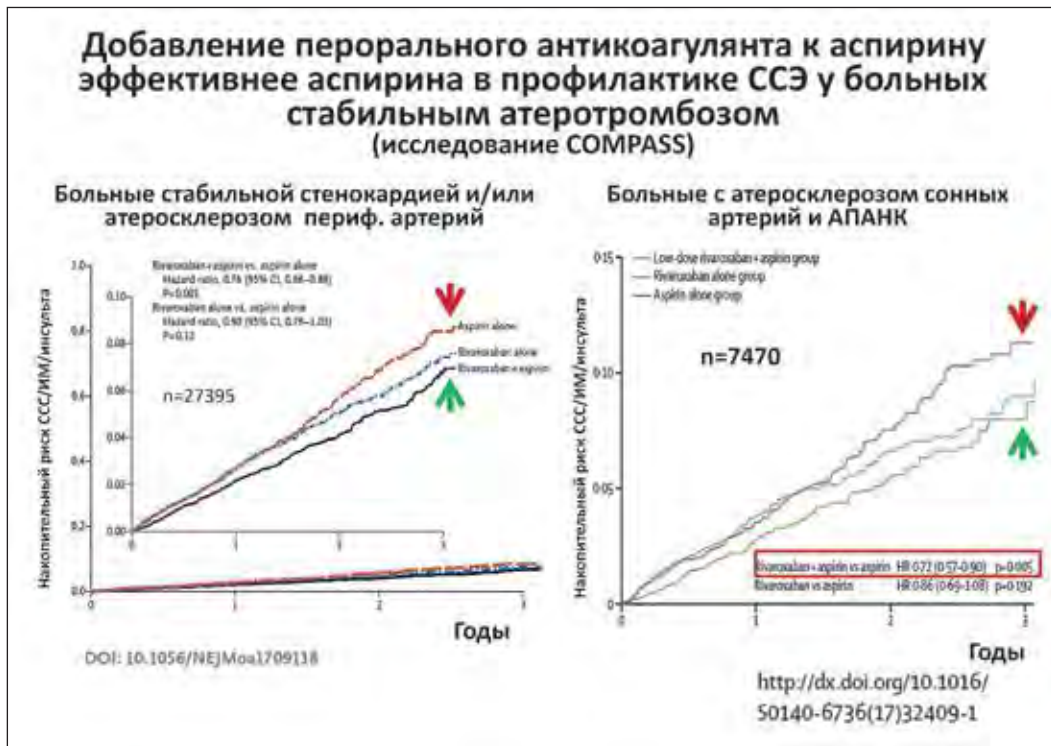
Причиной инфаркта миокарда, ишемического инсульта является тромбоз, который, как правило, возникает на месте поврежденной покрышки атеросклеротической бляшки или на месте эрозии эндотелия. В образовании тромба рассматривают два основных механизма: активацию тромбоцитов и каскада свертывания крови. Активация каскада свертывания крови происходит вследствие того, что содержащийся в бляшке тканевой фактор (ТФ) после ее разрыва получает возможность контактировать с факторами свертывания крови и активировать их, в результате чего образуется ключевой фермент свертывания крови – тромбин, который превращает фибриноген в фибрин. Нити фибрина формируют фибриновую сетку, в которую с током крови попадают эритроциты, обеспечивающие красный цвет тромба. Следует подчеркнуть, что активация тромбоцитов с формированием т. н. тромбоцитарной пробки и каскада свертывания крови происходит одновременно, при этом источником фосфолипидов, необходимых для сборки протромбинового комплекса, служат в т. ч. и мембраны тромбоцитов.

Уровень Д-димера (активация ССК) возрастает по мере распространённости атеротромботического процесса (больные стабильной ИБС, перенесшие ЧКВ, n = 391)



Номаров А.Л., Новикова Е.С., Добровольский А.Б., Яровая Е.Б., Гуськова Е.В., Самюк А.Н., Панченко Е.П. Прогностическое значение шкалы DAPT и уровня Д-димера у больных, подвергаемых плановым чрескожным коронарным вмешательствам. Кардиологический вестник. 2018;13(2):39-47

Д-димер является лабораторным маркером активации свертывания крови, полученные нами данные указывают на усиление активации свертывания крови по мере распространённости атеротромботического процесса.



Принципиально новый подход к вторичной профилактике осложнений атеротромбоза у стабильных больных был изучен в исследовании COMPASS (Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies), целью которого было сравнить три режима профилактики сердечно-сосудистых осложнений: 1) аспирин 100 мг; 2) ривароксабан 5 мг x 2 р.; 3) аспирин 100 мг + ривароксабан 2,5 мг x 2 р. у больных со стабильной ИБС или АПАНК. Исследование было двойным слепым рандомизированным контролируемым, запланированный период наблюдения за пациентами должен был составить от 3 до 4 лет.

В исследование включали больных с ИБС, АПАНК или их сочетанием. Для больных ИБС моложе 65 лет обязательным критерием включения было наличие атеросклеротического поражения, по меньшей мере двух сосудистых бассейнов, или наличие как минимум двух дополнительных факторов риска, включавших курение, сахарный диабет, СКФ менее 60 мл/мин, хроническую сердечную недостаточность или перенесенный нелакунарный ИИ более 1 месяца назад.

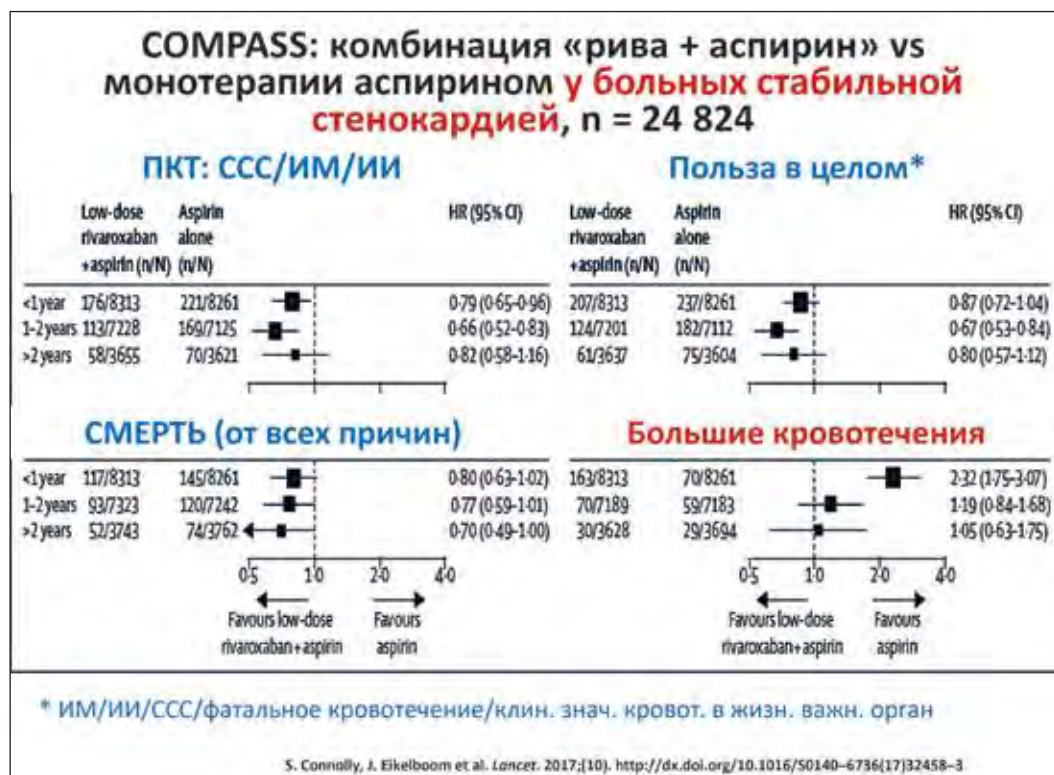
В исследование не включали больных с высоким риском кровотечения, перенесших ИИ в течение ближайшего месяца и в прошлом геморрагический или лакунарный инсульт, с фракцией выброса < 30% или с ХСН III-IV ФК по классификации NYHA, со СКФ < 15 мл/мин, нуждающихся в постоянном приеме ДАТТ или пероральных антикоагулянтов, плохим прогнозом жизни, гиперчувствительностью к приему ривароксабана, аспирина, пантопразола.

Три сравниваемые группы больных оказались практически одинаковыми по основным исходным характеристикам.

Суммарная частота первичной конечной точки (КТ) эффективности (ССС/ИМ/инсульт) оказалась минимальной в группе больных, получавших комбинацию аспирина с ривароксабаном. Несмотря

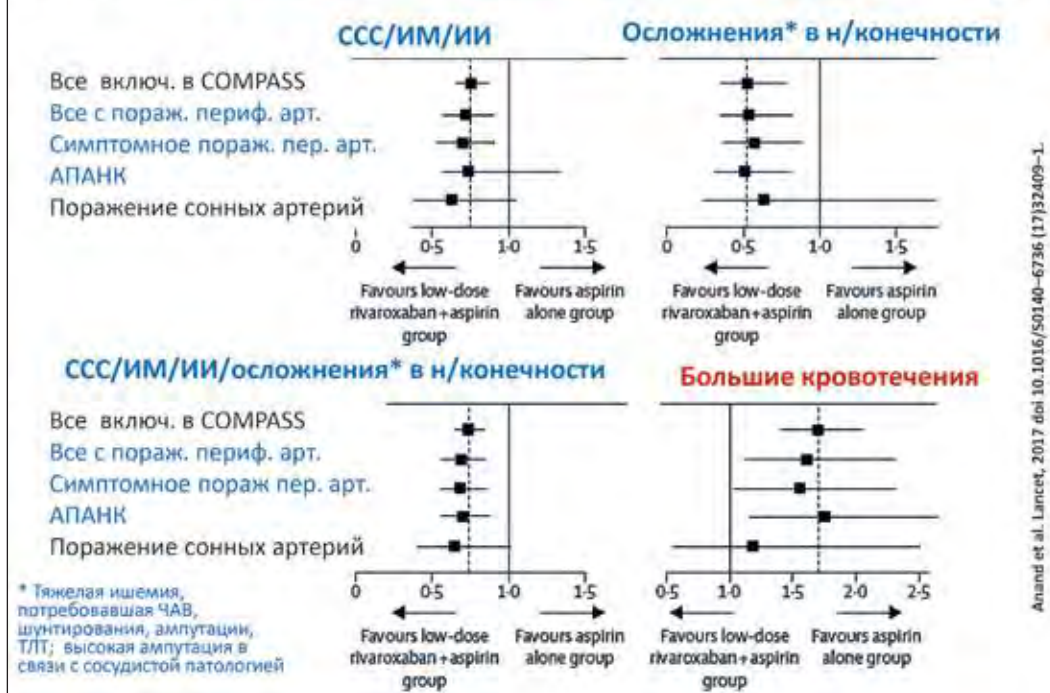
на то что частота больших ISTH-кровотечений оказалась наибольшей в группе больных с двойной антитромботической терапией, тем не менее по частоте фатальных кровотечений группы не различались. Так называемая польза в целом, объединившая ССС, инсульт, ИМ, фатальные и симптомные кровотечения в жизненно важный орган, также оказалась минимальной у пациентов, получавших комбинированную антитромботическую терапию.

Отдельный анализ 7 470 пациентов с атеросклеротическим поражением сонных артерий и артерий нижних конечностей фактически воспроизвел результаты всего массива пациентов, включенных в исследование.



Отдельный анализ 24 824 пациентов со стабильной стенокардией показал устойчивые на протяжении трех лет наблюдения преимущества комбинации аспирина с «сосудистой» дозой ривароксабана по сравнению с монотерапией аспирином в отношении суммарной частоты сердечно-сосудистой смерти/ИМ/инсульта; общей смертности, а также пользы в целом, объединяющей все прогноз-определяющие негативные события (ИМ/ИИ/ССС/фатальные и клинически значимые кровотечения в жизненно важные органы). Следует подчеркнуть, что крупных кровотечений на двойной анти-тромботической терапии было больше только в первый год терапии, в дальнейшем достоверной разницы по кровотечениям в группах монотерапии аспирином и комбинации аспирина с ривароксабаном в дозе 2,5 мг x 2 раза в день обнаружено не было.

COMPASS: комбинация «рива + аспирин» vs монотерапии аспирином у больных с поражением периф. артерий, n = 7 470



Помимо того, что отдельный анализ 7 470 пациентов с атеросклеротическим поражением сонных артерий и артерий нижних конечностей воспроизвел результаты всего массива пациентов, включенных в исследование, в отношении положительного влияния двойной антитромботической терапии на частоту ПКТ, анализ подгрупп с поражением периферических артерий нижних конечностей (все больные с АПАНК и пациенты с симптомным поражением артерий нижних конечностей) обнаружил те же тенденции в отношении исходов, включая анализ ПКТ и осложнений в нижней конечности.

Так называемые осложнения в нижней конечности объединяли тяжелую ишемию, потребовавшую какой-либо реваскуляризации, ампутации, тромболитической терапии или высокой ампутации нижней конечности в связи с сосудистой патологией, были достоверно ниже у больных, получавших двойную антитромботическую терапию (ривароксабан 2,5 мг x 2 раза и аспирин 100 мг) по сравнению с пациентами, получавшими монотерапию аспирином.



European Heart Journal (2019) 40, 1–71
doi:10.1093/eurheartj/ehz425

ESC GUIDELINES



2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes

The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC)

Authors/Task Force Members: Juhani Knuuti* (Finland) (Chairperson), William Wijns* (Ireland) (Chairperson), Antti Saraste (Finland), Davide Capodanno (Italy), Emanuele Barbato (Italy), Christian Funck-Brentano (France), Eva Prescott (Denmark), Robert F. Storey (United Kingdom), Christi Deaton (United Kingdom), Thomas Cuisset (France), Stefan Agewall (Norway), Kenneth Dickstein (Norway), Thor Edvardsen (Norway), Javier Escaned (Spain), Bernard J. Gersh (United States of America), Pavel Svitil (Czech Republic), Martine Gilard (France), David Hasdai (Israel), Robert Hatala (Slovak Republic), Felix Mahfoud (Germany), Josep Masip (Spain), Claudio Muneretto (Italy), Marco Valgimigli (Switzerland), Stephan Achenbach (Germany), Jeroen J. Bax (Netherlands)

В сентябре 2019 г. были обновлены рекомендации Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению больных хронической ИБС. Эксперты Европы приняли решение заменить термин «хроническая ИБС» новым – «хронический коронарный синдром (ХКС)», мотивируя это тем, что патогенез ИБС рассматривается как динамический процесс накопления атеросклеротических бляшек, приводящий к нарушению коронарного кровотока. Предполагается, что на развитие атеросклеротического процесса влияет стиль жизни, лекарственные препараты и процедуры реваскуляризации. Все вышеперечисленное может способствовать стабилизации или регрессии симптомов ИБС. Европейские эксперты предлагают выделять две категории ИБС: 1) острый коронарный синдром и 2) хронический коронарный синдром.

Рекомендации ЕОК–2019 по диагностике и лечению хронического коронарного синдрома		ESC European Society of Cardiology		European Heart Journal (2019) 40, 1–71 doi:10.1093/eurheartj/ehz415	
Антитромботическая терапия у больных ХКС и синусовым ритмом		Класс	Уровень		
Аспирин 75–100 мг в день рекомендован больным, перенесшим ИМ или АКШ/ЧКВ		I	A		
Клопидогрел 75 мг в день рекомендован в качестве альтернативы аспирину при непереносимости последнего		I	B		
Назначение клопидогрела 75 мг в день можно рассмотреть в качестве препарата, имеющего преимущество перед аспирином, у симптомных и бессимптомных больных ИБС с АПАНЖ или перенесших ИИ/ТИА		IIb	B		
Назначение аспирина 75–100 мг в день можно рассмотреть у больных без ИМ и АКШ/ЧКВ в анамнезе, но с наличием поражения коронарных артерий по результатам визуализирующих методов		IIb	C		
Добавление второго анти тромботического препарата к аспирину для длительной вторичной профилактики <u>следует рассмотреть</u> у больных с <u>высоким риском ишемических событий[*]</u> , не имеющих высокого риска кровотечений ^{**}		IIa	A		
Добавление второго анти тромботического препарата к аспирину для длительной вторичной профилактики <u>можно рассмотреть</u> у больных со <u>средним риском ишемических событий[#]</u> , не имеющих высокого риска кровотечений ^{**}		IIb	A		

^{*} Многососудистое поражение коронарных артерий + ≥ один признак: СД, требующий лечения; рецидивирующий ИМ; ЗПА; рСКФ 15–59 мл/мин/1,73 м²

^{**} Внутречерепное кровоизлияние или ИИ в анамнезе, другая в/черепная патология; недавнее ЖКТ-кровотечение или анемия из-за потери крови из ЖКТ; др. ЖКТ-патология, повышающая риск кровотечения; печеночная недостаточность; геморрагический диатез, коагулопатия; старческий возраст; «хрупкость»; ХБП, требующая диализа или рСКФ < 15 мл/мин/1,73 м²

[#] ≥ один из признаков: многососудистое поражение коронарных артерий, СД, требующий лечения; рецидивирующий ИМ, ЗПА, ХСН или ХБП рСКФ 15–59 мл/мин/1,73 м²

В рекомендациях 2019 г. впервые для пациентов с ХКС и высоким^{*} риском ишемических событий с классом доказанности IIa и уровнем A указано о целесообразности добавления к аспирину второго анти тромботического препарата с целью длительной вторичной профилактики.

Для больных среднего риска[#] ишемических событий добавление второго анти тромботического препарата для длительной вторичной профилактики ишемических событий рекомендуется с классом доказанности IIb и уровнем A. При этом подчеркивается необходимость отсутствия высокого риска^{**} кровотечения.

^{*} Многососудистое поражение коронарных артерий в сочетании как минимум с одним из признаков: СД, требующий лечения; рецидивирующий ИМ; заболевание периферических артерий (ЗПА); рСКФ 15–59 мл/мин/1,73 м² и не имеющие высокого риска кровотечения (внутричерепное кровоизлияние или ИИ в анамнезе, другая в/черепная патология, повышающая риск кровотечения; недавнее кровотечение из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) или анемия из-за потери крови из ЖКТ); другая ЖКТ-патология, повышающая риск кровотечения; печеночная недостаточность; геморрагический диатез, коагулопатия; старческий возраст; «хрупкость»; ХБП, требующая гемодиализа или рСКФ < 15 мл/мин/1,73 м².

[#] Наличие как минимум одного из следующих признаков: многососудистое поражение коронарных артерий; СД, требующий лечения; рецидивирующий ИМ, ЗПА, ХСН или ХБП с рСКФ 15–59 мл/мин/1,73 м².

^{**} Внутречерепное кровоизлияние или ИИ в анамнезе, другая в/черепная патология; недавнее ЖКТ-кровотечение или анемия из-за потери крови из ЖКТ; др. ЖКТ-патология, повышающая риск

кровотечения; печеночная недостаточность; геморрагический диатез, коагулопатии; старческий возраст; «хрупкость»; ХБП, требующая диализа, или рСКФ < 15 мл/мин/1,73 м².

 ESC
European Society of Cardiology

**Опции двойной анти тромботической терапии
в комбинации с аспирином (75–100 мг) у больных стабильной ИБС
с высоким* и средним[#] риском ишемических событий и
без высокого риска кровотечений****

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

* Многососудистое поражение коронарных артерий + ≥ один признак: СД, требующий лечения; повторный ИМ; ЗПА; рСКФ 15–59 мл/мин/1,73 м²

** Внутрочерепное кровоизлияние или ИИ в анамнезе, другая в/черепная патология; недавнее ЖКТ-кровотечение или анемия из-за потери крови из ЖКТ; др. ЖКТ-патология, повышающая риск кровотечения; печеночная недостаточность; геморрагический диатез, коагулопатии; старческий возраст; «хрупкость»; ХБП, требующая диализа, или рСКФ < 15 мл/мин/1,73 м²

[#] ≥ один из признаков: многососудистое поражение коронарных артерий; СД, требующий лечения; повторный ИМ; ЗПА, ХСН или ХБП, рСКФ 15–59 мл/мин/1,73 м²

На данном рисунке представлены возможные варианты усиления анти тромботической терапии у больных стабильной ИБС высокого и среднего риска ишемических осложнений.

Категории сердечно-сосудистого риска

Очень высокий	<p>Наличие ССЗ: перенесенный ОКС (ИМ, НС), стабильная стенокардия, ЧКВ/АКШ/реваск. в др. бассейнах, ИИ/ТИА, ЗПА, 2-е сосудистое поражение КА > 50%, стенозы в сонных артериях > 50%.</p> <p>СД с поражением органов-мишеней, или ≥ 3 больших ФР, или раннее начало СД 1 типа (>20 лет)</p> <p>Тяжелая ХБП (рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м²)</p> <p>Расчетный SCORE $\geq 10\%$ в отношении смерти от ССЗ в течение 10 лет</p> <p>Семейная ГХС + ССЗ/другой большой ФР</p>
Высокий	<p>Заметно повышен один ФР (ОХС > 8 ммоль/л, ХС ЛПНП > 4,9 ммоль/л, АД > 180/110 мм рт. ст.)</p> <p>Семейная ГХС без др. больших ФР</p> <p>СД без поражения органов-мишеней</p> <p>СД длительностью ≥ 10 лет или + дополнительный ФР</p> <p>Умеренная ХБП (рСКФ 30–59 мл/мин/1,73 м²)</p> <p>Расчетный < 10% SCORE $\geq 5\%$ в отношении смерти от ССЗ в течение 10 лет</p>
Умеренный	<p>Молодые пациенты (СД 1 типа < 35 лет; СД 2 типа < 50 лет) с длительностью СД менее 10 лет без др. ФР. Расчетный < 5% SCORE $\geq 1\%$ в отношении смерти от ССЗ в течение 10 лет</p>
Низкий	<p>Расчетный SCORE < 1% в отношении смерти от ССЗ в течение 10 лет</p>

Диагноз нашего пациента может быть сформулирован следующим образом.

«Мультифокальный атеросклероз с поражением аорты, коронарных, брахиоцефальных и артерий нижних конечностей».

- ИБС: стенокардия ФК III. Постинфарктный кардиосклероз (интрамуральный инфаркт миокарда 15.06.13). Повторные чрескожные коронарные вмешательства на ПНА с имплантацией стента Cypher (2003) и ОА с имплантацией стента Promus Premier 2,75 x 38 мм (2014).
- Стенозирующий атеросклероз сонных артерий (стеноз внутренней сонной артерии справа 70–75%).
- Перемежающаяся хромота ИБ.
- Гипертоническая болезнь III стадии, 2-й степени, риск 4 (очень высокий).
- Сахарный диабет 2-го типа. Диабетическая полинейропатия.
- Хроническая болезнь почек II ст.
- Ожирение II степени.

На данном рисунке представлены категории сердечно-сосудистого риска, выделяемые европейскими экспертами. Очевидно, что обсуждаемый пациент относится к категории очень высокого риска, обусловленного наличием ИБС, перенесенным ИМ, ЧКВ, ЗПА, двухсосудистым поражением коронарных артерий, стенозами в сонных артериях, наличием сахарного диабета. Безусловно, такой пациент нуждается в усилении антитромботической терапии.

Какой из вариантов усиления антитромботической терапии выбрать для пациента?

COMPASS

Характеристика больных, включенных в исследование COMPASS

	Rivaroxaban plus Aspirin (N = 9152)	Rivaroxaban Alone (N = 9117)	Aspirin Alone (N = 9126)
Возраст, лет	68.3±7.9	68.2±7.9	68.2±8.0
Женщины, n (%)	2059 (22.5)	1972 (21.6)	1989 (21.8)
ИМТ	28.3±4.8	28.3±4.6	28.4±4.7
АД, мм рт. ст.			
САД	136±17	136±18	136±18
ДД	77±10	78±10	78±10
ХС, ммоль/л	4.2±1.1	4.2±1.1	4.2±1.1
Курение, n (%)	1944 (21.2)	1951 (21.4)	1972 (21.6)
АГ, n (%)	6907 (75.5)	6848 (75.1)	6877 (75.4)
СД, n (%)	3448 (37.7)	3419 (37.5)	3474 (38.1)
ИИ в анам. n (%)	351 (3.8)	346 (3.8)	335 (3.7)
ИМ в анам. n (%)	5654 (61.8)	5653 (62.0)	5721 (62.7)
ХСН, n (%)	1963 (21.4)	1960 (21.5)	1979 (21.7)
ИБС, n (%)	8313 (90.8)	8250 (90.5)	8261 (90.5)
Периф. ат-з, n (%)	2492 (27.2)	2474 (27.1)	2504 (27.4)
СКФ, n (%)			
< 30 мл/мин	77 (0.8)	80 (0.9)	86 (0.9)
30–60 мл/мин	1977 (21.6)	2028 (22.2)	2028 (22.2)
≥60 мл/мин	7094 (77.5)	7005 (76.8)	7012 (76.8)

Eikelboom J.W. et al. New Engl J Med. 2017. doi: 10.1056/NEJMoa1709118

Анамнез обсуждаемого пациента свидетельствует о том, что он соответствует характеристике больных, включенных в исследование COMPASS, представленной на рисунке. Он страдает сахарным диабетом, переносил в прошлом ИМ, а в настоящее время имеет клинику стабильной стенокардии с многососудистым поражением коронарных артерий, имеет стенозы в сонных артериях более 50% и удовлетворительную функцию почек.

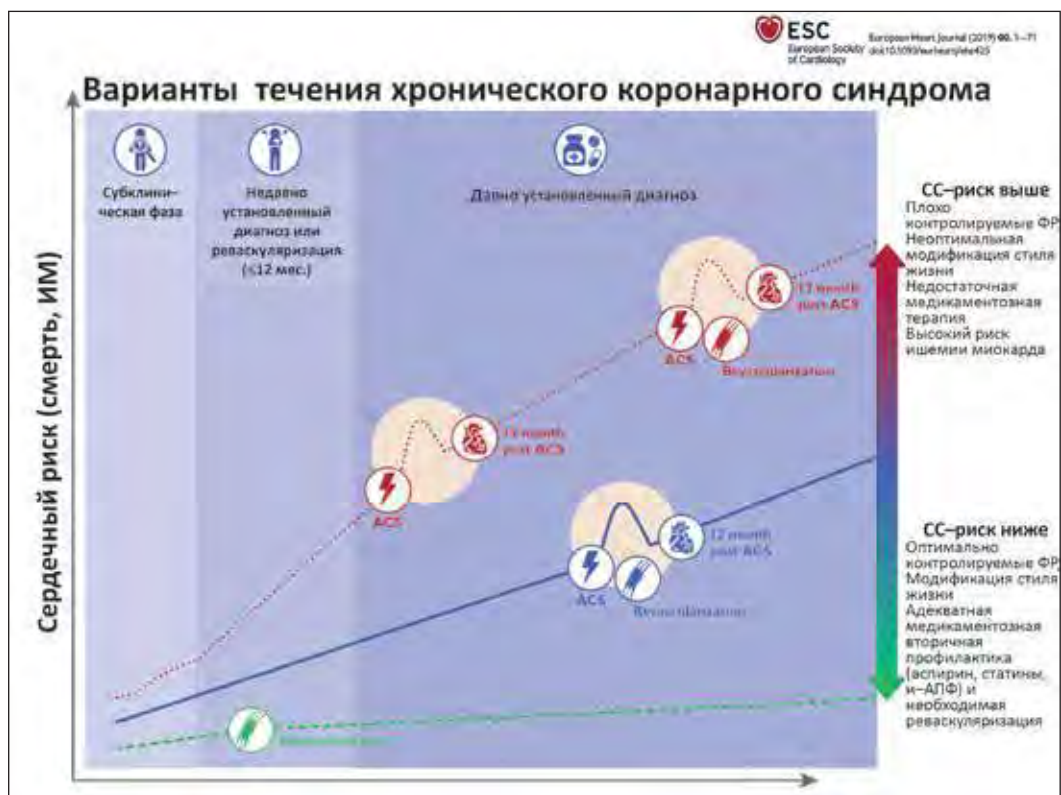
Наш пациент не подходит под категорию больных, включенных в исследования PEGASUS-TIMI 54 и DAPT, в которых оптимальный эффект по снижению ишемических событий при добавлении к аспирину антитромбоцитарных препаратов (тикагрелора в дозе 60 мг x 2 раза, клопидогрела/прасугрела) был отмечен у больных, перенесших ИМ/ОКС не более 1 года назад и принимавших без кровотечений ДАТТ в течение 12 месяцев. Наш пациент перенес ОКС, завершившейся, несмотря на ЧКВ, мелкоочаговым инфарктом миокарда в 2013 г.

Поэтому, отвечая на 4-й вопрос о выборе варианта усиления антитромботической терапии для нашего пациента, мы выбрали комбинацию 100 мг аспирина с ривароксабаном 2,5 мг x 2 раза. Больной был выписан на терапии:

- Конкор 2,5 мг.
- Эдарби Кло (азилсартана медоксомил, хлорталидон) 40/12,5 мг.
- Метформин 1000 мг в ужин.
- Джардинс (эмпалифлозин) 10 мг утром.

- Аторвастатин увеличен до 80 мг.
- Аспирин кардио 100 мг.
- Ривароксабан 2,5 мг два раза в день.

Пациент был направлен к сосудистому хирургу для операции на правой ВСА. В марте 2019-го проведено оперативное лечение стеноза в правой ВСА. В настоящее время продолжает принимать назначенную терапию.



В завершение настоящего клинического разбора следует подчеркнуть, что в последних европейских рекомендациях 2019 г. по диагностике и лечению ХКС подчеркивается актуальность не только усиления анти тромботической терапии, но и оптимизации контроля за модифицируемыми факторами риска с обязательным достижением их целевых значений. Важна также модификация стиля жизни с активизацией физической активности и отказом от курения. При этом пациент должен быть информирован врачом о важности исполнения рекомендаций. Для нашего пациента важным представляется достижение целевых значений артериального давления, холестерина ЛПНП, уровня глюкозы крови.



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

VIII МЕЖДУНАРОДНЫЙ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ФОРУМ «РОССИЙСКИЕ ДНИ СЕРДЦА»

ФГБУ «НМИЦ ИМ. В. А. АЛМАЗОВА» МИНЗДРАВА РОССИИ
(САНКТ-ПЕТЕРБУРГ, УЛ. АККУРАТОВА, Д. 2, СТ. МЕТРО «УДЕЛЬНАЯ»)

23-25 АПРЕЛЯ 2020 ГОДА | САНКТ-ПЕТЕРБУРГ

WWW.SCARDIO.RU



Профилактика венозных тромбозных осложнений у пациентов с активным онкологическим заболеванием, получающих медикаментозную противораковую химиотерапию в амбулаторных условиях. Роль апиксабана

Ю.А. Федоткина[✉], ORCID: 0000-0002-4562-1471, e-mail: juliafedotkina@mail.ru

Е.П. Панченко, ORCID: 0000-0002-9158-2522, e-mail: lizapanchenko@mail.ru

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 121552, Россия, Москва, 3-я Черепковская, д. 15А

Резюме

Онкологическое заболевание является одним из самых значимых факторов риска развития венозных тромбозных осложнений (ВТЗО). Лечение уже подтвержденного ВТЗО у онкологического пациента всегда сопряжено с дополнительными трудностями, которые связаны с лекарственными взаимодействиями, что может повлиять на эффективность химиотерапии или эффективность и безопасность антикоагулянтной терапии. Профилактика ВТЗО у онкологических пациентов могла бы занять лидирующие позиции. Тем не менее до сих пор остается неясным, нужно ли проводить медикаментозную тромбозпрофилактику пациентом с онкологическими заболеваниями, так как тромботические риски и риски геморрагических осложнений широко варьируются и зависят от типа онкологического заболевания, стадии процесса и проводимого противоракового лечения. Четко критерии тромбозпрофилактики определены у госпитализированных пациентов и пациентов, которым проводится хирургическое лечение. Однако длительная терапия рака преимущественно проводится в амбулаторных условиях. Проведение химиотерапии увеличивает риск развития ВТЗО. Новая таргетная терапия, которая проводится самостоятельно или в комбинации с традиционной химиотерапией, не уменьшает риск развития ВТЗО. «Золотым стандартом» по лечению и профилактике ВТЗО у онкологических пациентов являются низкомолекулярные гепарины. При использовании НМГ, особенно в группах онкологических пациентов с высоким тромботическим риском, было показано достоверное снижение тромботических событий, но кровотечения остаются главным неблагоприятным влиянием, нивелирующим пользу от медикаментозной тромбозпрофилактики. Еще одна попытка увеличить безопасность тромбозпрофилактики – это использование прямых пероральных антикоагулянтов (ППОАК). В статье рассматриваются современные положения медикаментозной тромбозпрофилактики у пациентов с онкологическими заболеваниями, а также возможности использования ППОАК, в частности апиксабана, для профилактики рак-ассоциированных ВТЗО.

Ключевые слова: рак-ассоциированные венозные тромбозы, медикаментозная профилактика венозных тромбозов у онкологических пациентов, получающих химиотерапию, низкомолекулярные гепарины, прямые пероральные антикоагулянты, апиксабан

Для цитирования: Федоткина Ю.А., Панченко Е.П. Профилактика венозных тромбозных осложнений у пациентов с активным онкологическим заболеванием, получающих медикаментозную противораковую химиотерапию в амбулаторных условиях. Роль апиксабана. *Атеротромбоз*. 2019;(2):46-54. doi: 10.21518/2307-1109-2019-2-46-54

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Prophylaxis of venous thromboembolic complications in patients with active oncological disease, receiving medical anti-cancer chemotherapy in outpatient conditions. Role of apixaban

Yuliya A. Fedotkina[✉], ORCID: 0000-0002-4562-1471, e-mail: juliafedotkina@mail.ru

Elizaveta P. Panchenko, ORCID: 0000-0002-9158-2522, e-mail: lizapanchenko@mail.ru

Federal State Budgetary Organization «National Medical Research Center of Cardiology» of The Ministry of Healthcare of The Russian Federation; 15A, 3rd Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia

Abstract

Oncological disease is one of the most important risk factors for venous thromboembolic complications (VTEC). The treatment of an already confirmed VTEC in an oncological patient is always associated with additional difficulties, which are related to drug interactions, which may affect the efficacy of chemotherapy or the efficacy and safety of anticoagulant therapy. VTEC prophylaxis for oncological patients could take the lead. However, it remains unclear whether medication-based thromboprophylaxis should be given to patients with oncological diseases, as thrombotic risks and risks of hemorrhagic complications vary widely and depend on the type of cancer, the stage of the process and the anticancer treatment provided. The criteria for thromboprophylaxis are clearly defined for hospitalized patients and patients undergoing surgical treatment. However, long-term cancer therapy is mainly carried out in outpatient conditions. Chemotherapy increases the risk of developing VTEC. The new targeted therapy, which is performed independently or in combination with traditional chemotherapy, does not reduce the risk of developing VTEC. Low-molecular heparins are the «gold standard» for the treatment and prevention of VTEC in cancer patients.

When using LMWH, especially in groups of oncological patients with high thrombotic risk, a reliable decrease in thrombotic events was shown, but bleeding remains the main adverse effect, leveling out the benefit of medical thromboprophylaxis. Another attempt to increase the safety of thromboprophylaxis is the use of direct oral anticoagulants (DOACs). The article deals with modern provisions of medical thromboprophylaxis in patients with cancer, as well as the possibility of using DOACs, in particular apixaban, for the prevention of cancer-associated VTEC.

Keywords: cancer-associated venous thrombosis drug prophylaxis of venous thrombosis in cancer patients receiving chemotherapy; low-molecular weight heparins, direct oral anticoagulants, apixaban

For citation: Fedotkina Yu.A., Panchenko E.P. Prophylaxis of venous thromboembolic complications in patients with active cancer, receiving drug anti-cancer chemotherapy in outpatient conditions. The role of apixaban. *Aterotromboz = Atherothrombosis*. 2019;(2):46-54. (In Russ.) doi: 10.21518/2307-1109-2019-2-46-54

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest

ВВЕДЕНИЕ

Рак-ассоциированный тромбоз занимает второе место среди причин смерти пациентов после прогрессирования онкологического заболевания [1]. Пациент с онкологическим заболеванием имеет риск развития ВТЭО в 7 раз выше, чем у пациента без онкологического заболевания. Количество случаев развития ВТЭО у онкологических пациентов растет в мире с каждым годом [2–4]. Увеличение риска развития ВТЭО у онкологических пациентов ассоциировано с типом опухоли, с использованием центральных венозных катетеров для проведения химиотерапии, хирургическим вмешательством, а также с использованием медикаментозного противоракового лечения (препараты, препятствующие ангиогенезу, эритропозитины, гормональная, иммуномодулирующая терапия) [5–7]. Лечение уже подтвержденного ВТЭО у онкологического пациента всегда сопряжено с дополнительными трудностями, которые связаны с лекарственными взаимодействиями

при проведении химиотерапевтического лечения, что может повлиять на эффективность химиотерапии или эффективность и безопасность ППОАК; тромбоцитопенией, что увеличивает риск кровотечения. Профилактика ВТЭО у онкологических пациентов могла бы занять лидирующие позиции. Однако до сих пор остается неясным, нужно ли проводить первичную медикаментозную тромбопрофилактику пациентам с онкологическими заболеваниями, так как тромботические риски и риски геморрагических осложнений широко варьируются и зависят от типа онкологического заболевания, стадии процесса и проводимого противоракового лечения. Вопросы лечения [8–10] и профилактики [11, 12] рак-ассоциированных тромбозов широко изучаются в клинических исследованиях, в которых сравнивают ППОАК и низкомолекулярные гепарины (НМГ). И хотя ППОАК в клинических исследованиях показывают неплохой профиль риска/пользы, использование этой группы антикоагулянтов представляет проблемы с точки

зрения перорального приема, лекарственных взаимодействий, риска кровотечения и требует индивидуального подхода к выбору пациента для их использования [13, 14].

Четко критерии тромбопрофилактики определены у госпитализированных пациентов и пациентов, которым проводится хирургическое лечение. Однако длительная терапия рака преимущественно проводится в амбулаторных условиях. Проведение химиотерапии увеличивает риск развития ВТЭО. Новая таргетная терапия, которая проводится самостоятельно или в комбинации с традиционной химиотерапией, не уменьшает риск развития ВТЭО. В настоящее время большинство клинических исследований сосредоточено на пациентах с активным опухолевым процессом, которые амбулаторно получают курс химиотерапии. Первичная профилактика ВТЭО у онкологических пациентов не рекомендована без стратификации риска. Стратегия профилактики должна быть направлена, прежде всего, на пациентов высокого риска развития ВТЭО. Есть несколько моделей для определения степени риска развития ВТЭО у пациентов с активным раком. Модель оценки риска Khorana (критерии для отбора пациентов на первичную тромбопрофилактику, базирующиеся на шкале Khorana, подробно описаны в первом номере журнала «Атеротромбоз» за 2019 г.) [15] была разработана для оценки риска ВТЭО у пациентов, которые проходят курс химиотерапии. Эффективность этой модели была подтверждена в исследовании Vienna CATS [16] и других [17, 18], хотя последующие публикации ставили под сомнение воспроизводимость этой модели в некоторых популяциях пациентов [19–21].

Были предложены модификации модели Khorana: шкала PROTECT [17], в которую были добавлены в качестве предикторов ВТЭО использование ХТ-препаратов платины и гемцитабин; в шкалу CONKO [18] в качестве дополнительных факторов риска развития ВТЭО

были добавлены уровни Д-димера и р-селектина. Шкала COMPASS-CAT [22] была предложена для отдельных локализаций опухолей: молочная железа, толстая кишка, легкие, яичники. Риски по этой шкале определялись в зависимости от использования в лечении препаратов антрациклиновой группы или антигормональных препаратов, сроков диагностики онкозаболевания, установки центрального венозного катетера, стадии рака, наличия сердечно-сосудистых факторов риска, анамнеза ВТЭО, количества тромбоцитов, недавней госпитализации в стационар, связанной с острым заболеванием. Шкала ONCOTEV [23] базируется на шкале Khorana и дополнена наличием или отсутствием у пациента метастатического поражения, анамнезом ВТЭО, наличием факта компрессии, опухолью кровеносных или лимфатических сосудов.

Несмотря на ограничения, прогностические модели помогают врачам определять кандидатов для тромбопрофилактики. Американское общество клинической онкологии (ASCO), Национальная комплексная онкологическая сеть (NCCN), Европейское общество медицинской онкологии (ESMO) рекомендуют, чтобы кандидаты на амбулаторный курс химиотерапии были оценены в соответствии с моделью Khorana или другими шкалами риска перед началом курса химиотерапии и периодически в процессе лечения [24].

В сентябре 2019 г. вышли обновленные рекомендации по профилактике ВТЭО у онкологических пациентов [25].

ПРОФИЛАКТИКА ВТЭО У АМБУЛАТОРНЫХ ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАЮЩИХ ХИМИОТЕРАПИЮ

Рутинная первичная тромбопрофилактика НМГ, ППОАК, АВК (антагонисты витамина К) не показана (1В).

У пациентов с солидным образованием или метастатическим поражением

поджелудочной железы, с низким риском кровотечения, получающих амбулаторно ХТ, показано проведение первичной тромбопрофилактики НМГ (1B).

Первичная тромбопрофилактика НМГ не рекомендована амбулаторным пациентам, получающим ХТ, с солидным или метастатическим поражением легких, даже при низком риске геморрагических осложнений.

Первичная тромбопрофилактика ППОАК (апиксабан, ривароксабан) рекомендована амбулаторным пациентам, получающим ХТ и имеющим средний и высокий риск ВТЭО, связанный с видом опухоли (например, опухоли поджелудочной железы), либо набравшим ≥ 2 баллов по шкале Khorana, у которых нет активного кровотечения и которые не имеют высокого риска развития геморрагических осложнений (1B).

Пациентам, получающим иммунную терапию в комбинации со стероидами или системной ХТ, рекомендована первичная тромбопрофилактика (1A).

У данной категории пациентов схожая эффективность малых и терапевтических доз АВК, профилактических доз НМГ, малых доз АСК. Предпочтение: парентеральные антикоагулянты (2C).

Рутинное использование антикоагулянтов для профилактики катетер-индуцированных тромбозов не рекомендовано (1A).

До выхода последних рекомендаций по лечению и профилактике ВТЭО у онкологических пациентов в сентябре 2019 г. «золотым стандартом» для медикаментозной тромбопрофилактики были предложены НМГ. При совместном анализе 3 исследований с НМГ PROTECT, SAVE-ONCO и RHACS [26–28] по профилактике ВТЭО у пациентов высокого риска ≥ 3 баллов по шкале Khorana было показано достоверное снижение тромботических событий (относительный риск развития ВТЭО в группах медикаментозной тромбопрофилактики был 0,41 (95% ДИ 0,22–0,78; $p = 0,006$)). Однако кровотечения

остаются главным неблагоприятным влиянием, нивелирующим пользу от медикаментозной тромбопрофилактики. Еще одна попытка увеличить безопасность тромбопрофилактики – это использование ППОАК.

Наиболее успешными были исследования с апиксабаном, в которых оценивалась его безопасность (ADVOCATE, AVERT) и эффективность (AVERT) в плане профилактики ВТЭО у онкологических пациентов, которые получали химиотерапию в амбулаторных условиях.

Задачами пилотного исследования ADVOCATE [29] была оценка безопасности разных доз апиксабана у данной категории онкологических пациентов. В исследование было включено 125 пациентов. Пациенты были рандомизированы в три группы, в зависимости от получаемой дозы апиксабана: 32 пациента получили 5 мг/сут апиксабана, 30 пациентов – 10 мг, 33 пациента – 20 мг и 30 пациентов – плацебо. Первичной конечной точкой считалось большое либо клинически значимое кровотечение. Вторичной точкой считалось развитие ВТЭО и любых других побочных эффектов терапии. В группах апиксабана 5 и 10 мг больших кровотечений не было, было 2 больших кровотечения в группе 20 мг и 1 кровотечение в группе плацебо. Клинически значимых кровотечений – по одному в группе 5 и 10 мг, 2 – в группе 20 мг и 0 – в группе плацебо. Смертельных кровотечений не было. У 3 пациентов в группе плацебо развились ВТЭО. Важно признать, что протокол исследования потенциально выбран для пациентов с низким риском кровотечения. Большинство включенных в исследование – пациентки с раком молочной железы: 8 (25%) – в группе апиксабана 5 мг/сут, 12 (40%) – в группе апиксабана 10 мг/сут, 6 (18,2) – в группе апиксабана 20 мг/сут и 6 (20) – в группе плацебо. Всего 2 пациента с раком желудка были включены в исследование: один в группе плацебо, один в группе апиксабана 10 мг/сут. Примерно поровну было пациентов

с раком легкого – около 10% в каждой группе, раком прямой кишки – по 6% в группе аписабана 10 мг/сут и плацебо и по 15% – в группах 5 и 20 мг/сут. Пациенты, принимающие сопутствующую терапию ацетилсалициловой кислотой (АСК), были исключены.

В исследовании ADVOCATE была лабораторная часть, в которой анализировалось содержание биомаркеров тромбоза до и после терапии аписабаном. Образцы крови анализировали на содержание фрагмента F1+2, комплекс тромбин-антитромбин III, Д-димер и интерлейкин 6. При статистическом анализе только биомаркер F1+2 давал статистически значимые результаты. Для F1+2 исходные уровни были значительно выше, чем во время лечения аписабаном ($p < 0,001$). Наблюдался линейный доза-эффект в группах аписабана. При этом F1+2 снижался на 1,9% (95% ДИ 0,7–3,1%; $p = 0,004$) для каждого миллиграмма препарата. Результаты уровня Д-димера были в очень широком диапазоне, чтобы дать статистически значимые результаты.

Определение уровня Д-димера широко используется для диагностики ВТЭО у пациентов без онкологического заболевания. Д-димер у пациентов без онкологического заболевания имеет высокую отрицательную прогностическую ценность. У пациентов с раком уровень Д-димера может быть повышен из-за внутрисосудистых устройств или активации коагуляции опухолью. Было отмечено, что количество ложноположительных анализов на Д-димер было в три раза выше у онкологических больных по сравнению с пациентами без онкологического заболевания [30]. В крупном проспективном исследовании у онкологических больных с подозрением на ВТЭО уровни Д-димера были высокими, в то время как при инструментальном обследовании диагноз ВТЭО был исключен [31]. Большинство доступных рекомендаций не предлагают определение уровня Д-димера для диагностики ВТЭО у больных раком [24, 32–34]. В то время как некоторые

другие считают, что отрицательный тест имеет такую же диагностическую ценность у онкологических больных, как и у пациентов без онкологического заболевания, однако предлагается за нормальное значение принять более высокий уровень Д-димера (до 700 мг/л) в этой популяции.

В исследовании AVERT [35] оценивалась эффективность и безопасность медикаментозной тромбопрофилактики аписабаном в дозе 2,5 мг 2 раза в день против плацебо у онкологических пациентов высокого риска ВТЭО (по шкале Khorana более 2 баллов), получающих химиотерапию амбулаторно. В исследование было включено 563 пациента. Большинство пациентов имели гинекологические онкозаболевания (25,8%), лимфомы (25,3%) и поражение поджелудочной железы (13,6%). Около 7% – с поражением желудка, около 2% – с раком толстой кишки и по 4% – с поражением головного мозга. Средняя продолжительность периода лечения была 157 дней внутри группы аписабана и 155 дней в группе плацебо. Медиана длительности наблюдения составила 183 дня в каждой группе. Первичная конечная точка эффективности, которая включала в себя развитие эпизода ВТЭО, развилась у 12 из 288 пациентов (4,2%) в группе аписабана и у 28 из 275 пациентов (10,2%) в группе плацебо (ОР 0,41; 95% ДИ, 0,26–0,65; $p < 0,001$). Первичная конечная точка безопасности – большое кровотечение по ISTH [36] за весь период наблюдения развилось у 10 пациентов (3,5%) в группе аписабана и у 5 пациентов (1,8%) – в группе плацебо (ОР 2,00; 95% ДИ, 1,01–3,95; $p = 0,046$). Скорректированное соотношение шансов при венозной тромбоземболии, связанное с пользой аписабана по сравнению с плацебо, – 0,39 (95% ДИ, от 0,20 до 0,76). За период лечения большое кровотечение произошло у 6 из 288 пациентов (2,1%) в группе аписабана и у 3 из 275 пациентов (1,1%) – в группе плацебо (ОР 1,89; 95% ДИ 0,39–9,24). Смерть наступила

у 35 пациентов (12,2%) в группе апиксабана и 27 пациентов (9,8%) в группе плацебо. Из 62 погибших смерть 54 (87%) пациентов была связана с прогрессированием рака. Результаты исследования показали, что медикаментозная тромбопрофилактика апиксабаном ассоциировалась со значительным снижением риска развития ВТЭО среди амбулаторных пациентов, которые получали химиотерапию в амбулаторных условиях и имели средний или высокий риск развития ВТЭО по шкале Khorana.

Исследование AVERT имело ряд особенностей в дизайне и в категории включенных пациентов: не проводился предварительный скрининг пациентов с целью исключения ВТЭО; большинство пациентов были среднего тромботического риска – 64%; более 90% пациентов имели клиренс креатинина более 50 мл/ч; более 80% пациентов полностью завершили период наблюдения.

Исследование AVERT показало, что профилактика ВТЭО с использованием апиксабана у амбулаторных онкологических больных была эффективной и относительно безопасной, это позволило впервые включить апиксабан в современные рекомендации по профилактике ВТЭО.

ОСОБЕННОСТИ ПРОФИЛАКТИКИ ВТЭО У ПАЦИЕНТОВ С ОПУХОЛЯМИ ГОЛОВНОГО МОЗГА [37]

Риск развития ВТЭО у пациентов с первичным или метастатическим поражением головного мозга в 15 раз выше, чем в общей популяции онкологических пациентов [38]. Лечение и медикаментозная профилактика ВТЭО у этой категории пациентов сопряжены с высоким риском внутричерепных кровоизлияний. По современным рекомендациям [25] медикаментозная профилактика ВТЭО с помощью НМГ или НФГ (нефракционированные гепарины) рекомендована у пациентов, оперированных по поводу опухоли мозга. Первичная профилактика ВТЭО у пациентов с опухолями мозга,

которые не были подвергнуты нейрохирургическому лечению, не показана.

В октябре 2019 г. опубликован субанализ исследования AVERT, где ретроспективно выделили пациентов с первичным или метастатическим поражением головного мозга. В исследование было включено 24 пациента (4,2%) с первичным поражением мозга (глиобластома, астроцитомы) и 12 пациентов (2,1%) с метастатическим поражением. Из них 21 пациент получал апиксабан, а 15 – плацебо. Ни у одного пациента не было зарегистрировано внутричерепного или другого крупного кровотечения. У 1 пациента из группы апиксабана было клинически значимое носовое кровотечение, и 1 пациент с первичной лимфомой центральной нервной системы перенес ТЭЛА (тромбоэмболия легочной артерии). Среди пациентов с поражением центральной нервной системы, которые получали плацебо, трое перенесли ВТЭО (2 пациента с тромбозом глубоких вен, 1 пациент с ТЭЛА). Результаты этого субанализа с участием небольшой когорты пациентов дают основания предположить, что использование профилактических доз апиксабана могут относительно безопасно в плане развития интракраниальных кровотечений использоваться у пациентов с поражениями головного мозга.

Результаты субанализа AVERT согласуются с результатами еще одного когортного исследования с применением терапевтических доз ППОАК при лечении ВТЭО у пациентов с первичным или метастатическим поражением головного мозга [39].

В это исследование было включено 67 пациентов с первичным поражением головного мозга (20 пациентов получали лечебные дозы ППОАК и 47 – НМГ) и 105 пациентов с метастатическим поражением (21 – ППОАК и 84 – НМГ). Ни у одного пациента с первичным поражением головного мозга, которые получали терапию ППОАК, не произошло внутричерепное кровоизлияние. По результатам этих наблюдений,

пока на небольшом количестве пациентов, можно надеяться на относительную безопасность ППОАК у пациентов с поражением головного мозга в плане развития внутричерепных кровотечений.

Апиксабан в профилактической дозе 2,5 мг 2 раза в день тоже показал достаточно благоприятный профиль безопасности у данной категории пациентов. Кроме того, первичная профилактика ВТЭО у пациентов высокого тромботического риска (к которым относятся пациенты с поражением головного мозга) поможет во многих случаях избежать необходимости использования лечебных доз для лечения ВТЭО в этой популяции онкологических пациентов,

которые также являются пациентами и крайне высокого геморрагического риска [40].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последнее время много внимания уделяется профилактике ВТЭО. Несмотря на неудачи, неочевидные успехи, продолжают исследования в этой области. По всей видимости, дальнейшие исследования будут направлены на выбор «идеального» пациента для проведения тромбопрофилактики.

Поступила / Received 18.11.2019

Отрецензирована / Review 04.12.2019

Принята в печать / Accepted 05.12.2019

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

1. Levitan N., Dowlati A., Remick S.C., et al. Rates of initial and recurrent thromboembolic disease among patients with malignancy versus those without malignancy. Risk analysis using Medicare claims data. *Medicine (Baltimore)*. 1999;(78):285–91. doi: 10.1097/00005792-199909000-00001 .
2. Chew H.K., Wun T., Harvey D., et al. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch Intern Med*. 2006;(166):458–64. doi: 10.1001/archinte.166.4.458.
3. Khorana A.A., Francis C.W., Culakova E., et al. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. *J Thromb Haemost*. 2007;(5):632–34. doi: 10.1111/j.1538-7836.2007.02374.x.
4. Heit J.A., Spencer F.A., White R.H. The epidemiology of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;(41):3–14. doi: 10.1007/s11239-015-1311-6.
5. Timp J.F., Braekkan S.K., Versteeg H.H., et al. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis. *Blood*. 2013;(122):1712–1723. doi: 10.1182/blood-2013-04-460121.
6. Ahlbrecht J., Dickmann B., Ay C., et al. Tumor grade is associated with venous thromboembolism in patients with cancer: results from the vienna cancer and thrombosis study. *J Clin Oncol*. 2012;(30):3870–3875. doi: 10.1200/jco.2011.40.1810.
7. Trinh V.Q., Karakiewicz P.I., Sammon J., et al. Venous thromboembolism after major cancer surgery: temporal trends and patterns of care. *JAMA Surg*. 2014;(149):43–49. doi: 10.1001/jamasurg.2013.3172 .
8. Raskob G.E., van Es N., Verhamme P., et al. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2018;(378):615–624. doi: 10.1056/nejme1800041.
9. Young A.M., Marshall A., Thirlwall J., et al. Comparison of an oral factor xa inhibitor with low molecular weight heparin in patients with cancer with venous thromboembolism: results of a randomized trial (SELECT-D). *J Clin Oncol*. 2018;(36):2017–2023. doi: 10.1200/jco.2018.78.8034.
10. McBane R., Wysokinski W., Le-Rademacher J., et al. Apixaban, dalteparin, in active cancer associated venous thromboembolism, the ADAM VTE trial. *Blood*. 2018;(132):421. doi: 10.1182/blood-2018-99-118808 .
11. Khorana A.A., Soff G.A., Kakkar A.K., et al. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in high-risk ambulatory patients with cancer. *N Engl J Med* 2019;(380):720–728. doi: 10.1056/nejmoa1814630.
12. Carrier M., Abou-Nassar K., Mallick R., et al. Apixaban to prevent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2019;(380):711–719. doi: 10.1056/nejmoa1814468.
13. Short N.J., Connors J.M. New oral anticoagulants and the cancer patient. *Oncologist*. 2014;(19):82–93. doi: 10.1634/theoncologist.2013-0239.
14. Bellesoeur A., Thomas-Schoemann A., Allard M., et al. Pharmacokinetic variability of anticoagulants in patients with cancer-associated thrombosis: clinical consequences. *Crit Rev Oncol Hematol*.

- 2018;(129):102–112. doi: 10.1016/j.critrev-onc.2018.06.015.
15. Федоткина Ю.А. Профилактика венозных тромбозомболических осложнений у онкологических больных. *Атеротромбоз*. 2019;(1):8–24. doi: 10.21518/2307-1109-2019-1-8-24. Fedotkina Yu.A. Prevention of venous thromboembolic events in patients with cancer. *Atherotromboz = Atherothrombosis*. 2019;(1):8–24. (In Russ.) doi: 10.21518/2307-1109-2019-1-8-24
 16. Ay C., Pabinger I., Cohen A.T. Cancer-associated venous thromboembolism: burden, mechanisms, and management. *Thromb Haemost*. 2017;(117):219–230. doi: 10.1160/th16-08-0615.
 17. Verso M., Agnelli G., Barni S., et al. A modified Khorana risk assessment score for venous thromboembolism in cancer patients receiving chemotherapy: the Protecht score. *Intern Emerg Med*. 2012;(7):291–292. doi: 10.1007/s11739-012-0784-y.
 18. Pelzer U., Sinn M., Stieler J., et al. Primary pharmacological prevention of thromboembolic events in ambulatory patients with advanced pancreatic cancer treated with chemotherapy? *Dtsch Med Wochenschr* 2013;(138):2084–2088. [In German.] doi: 10.1055/s-0033-1349608.
 19. van Es N., Di Nisio M., Cesarman G., et al. Comparison of risk prediction scores for venous thromboembolism in cancer patients: a prospective cohort study. *Haematologica*. 2017;(102):1494–501. doi: 10.3324/haematol.2017.169060.
 20. Mansfield A.S., Tafur A.J., Wang C.E., et al. Predictors of active cancer thromboembolic outcomes: validation of the Khorana score among patients with lung cancer. *J Thromb Haemost*. 2016;(14):1773–1778. doi: 10.1111/jth.13592.
 21. Bezan A., Posch F., Ploner F., et al. Risk stratification for venous thromboembolism in patients with testicular germ cell tumors. *PLoS One*. 2017;(12):e0176283. doi: 10.1371/journal.pone.0176283.
 22. Gerotziafas G.T., Taher A., Abdel-Razeq H., et al. A predictive score for thrombosis associated with breast, colorectal, lung, or ovarian cancer: the prospective COMPASS-cancer-associated thrombosis study. *Oncologist*. 2017;(22):1222–1231. doi: 10.1634/theoncologist.2016-0414.
 23. Cella C.A., Di Minno G., Carlomagno C., et al. Preventing venous thromboembolism in ambulatory cancer patients: the ONKOTEV study. *Oncologist*. 2017;(22):601–608. doi: 10.1634/theoncologist.2016-0246.
 24. Farge D., Deboudeau P., Beckers M., Baglin C., Bauersachs R.M., Brenner B., et al. International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *J Thromb Haemost*. 2013;(11):56–70. doi: 10.1111/jth.12070.
 25. Farge D., Khorana A.L. et al. 2019 International clinical practice guidelines for the the treatment and prophylaxis VTE in patients with cancer. *Lancet Oncol*. 2019;20(10):e566–e581. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30336-5.
 26. Agnelli G., Gussoni G., Bianchini C., Verso M., et al. Nadroparin for the prevention of thromboembolic events in ambulatory patients with metastatic or locally advanced solid cancer receiving chemotherapy: a randomised placebo-controlled double-blind study. *Lancet Oncol*. 2009;(10):943–949. doi: 10.1016/S1470-2045(09)70232-3.
 27. Agnelli G., George D.J., Kakkar A.K., et al. Semuloparin for thromboprophylaxis in patients receiving chemotherapy for cancer. *N Engl J Med*. 2012;(366):601–6092. doi: 10.1056/nejmoa1108898.
 28. Alok A. Khorana, Charles W. Francis, Nicole M. Kuderer et al. Dalteparin thromboprophylaxis in cancer patients at high risk for venous thromboembolism: A randomized trial. *Thromb Res*. 2017;151:89–95. doi: 10.1016/j.thromres.2017.01.009.
 29. Levine M.N., Gu C., Liebman H.A., et al. A randomized phase II trial of apixaban for the prevention of thromboembolism in patients with metastatic cancer. *J Thromb Haemost*. 2012;10(5):807–814. doi: 10.1111/j.1538-7836.2012.04693.x.
 30. Sohne M., Kruij M.J.H.A., Nijkeuter M., Tick L., Kwakkel H., Halkes S.J.M., et al. Accuracy of clinical decision rule, D-dimer and spiral computed tomography in patients with malignancy, previous venous thromboembolism, COPD or heart failure and in older patients with suspected pulmonary embolism. *J Thromb Haemost*. 2006;(4):1042–1046. doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.01918.x.
 31. Knowlson L., Bacchu S., Paneesha S., McManus A., Randall K., Rose P., et al. Elevated D-dimers are also a marker of underlying malignancy and increased mortality in the absence of venous thromboembolism. *J Clin Pathol*. 2010;(63):818–822. doi: 10.1136/jcp.2010.076349.
 32. Falanga A., Roila F. On behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Management of venous thromboembolism (VTE) in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guideline. *Annals of Oncology*. 2011;22(suppl_6):vi85–vi92. doi: 10.1093/annonc/mdr392.
 33. Howard L.S., Hughes R.J. NICE guideline: manage-

- ment of venous thromboembolic diseases and role of thrombophilia testing. *Thorax*. 2013;68:391-393. doi: 10.1136/thoraxjnl-2012-202376.
34. Kearon C., Akl E.A., Comerota A.J., Prandoni P., Bounameaux H., Goldhaber S.Z. et al. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians. *Evidence-Based Clinical Practice Guidelines*. *Chest*. 2012;141 e419S-94S <https://doi.org/10.1378/chest.11-2301>
 35. Carrier M., Nassar K.A., Mallick R. Apixaban to Prevent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer. *N Engl J Med*. 2019;(380):711-719. doi: 10.1056/NEJMoa1814468.
 36. Farge D., Bounameaux H., Khorana A., et al International clinical practice guidelines including guidance for direct oral anticoagulants in the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *Lancet Oncol*. 2016;(17):e452-466. doi: 10.1016/s1470-2045(16)30369-2.
 37. Blom J.A.U., et al. Malignancies, Prothrombotic Mutations, and the Risk of Venous Thrombosis. *JAMA*, 2005;293(6):715. doi: 10.1001/jama.293.6.715
 38. Carney B.J., Uhlmann E.J., Puligandla M., et al. Intracranial hemorrhage with direct oral anticoagulants in patients with brain tumors. *J Throm Haemost*. 2019;17(01):72–76. doi: 10.1111/jth.14336.
 39. Miranda S., Benhamou Y., Wells Ph., Carrier M. Safety of Primary Thromboprophylaxis Using Apixaban in Ambulatory Cancer Patients with Intracranial Metastatic Disease or Primary Brain Tumors. *Thromb Haemost*. 2019;119(11):1886-1887. doi: 10.1055/s-0039-1695769.
 40. Khorana A.A., Connolly G.C. Assessing risk of venous thromboembolism in the patient with cancer. *Clin Oncol*. 2009;(27):4839-4847. doi: 10.1200/JCO.2009.22.3271.

Информация об авторах:

Федоткина Юлия Александровна, к.м.н., научный сотрудник отдела клинических проблем атеротромбоза, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 121552, Россия, Москва, 3-я Черепковская, д. 15А; e-mail: juliafedotkina@mail.ru

Панченко Елизавета Павловна, д.м.н., профессор, руководитель отдела клинических проблем атеротромбоза, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 121552, Россия, Москва, 3-я Черепковская, д. 15А; e-mail: lizapanchenko@mail.ru

Information about the authors:

Yuliya A. Fedotkina, Cand. of Sci. (Med), Researcher in the Department of Clinical Problems of Atherothrombosis, Federal State Budgetary Organization «National Medical Research Center of Cardiology» of The Ministry of Healthcare of The Russian Federation; 15A, 3rd Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia; e-mail: juliafedotkina@mail.ru

Elizaveta P. Panchenko, Dr. of Sci. (Med), Professor, Head of Clinical Problems of Atherothrombosis, Federal State Budgetary Organization «National Medical Research Center of Cardiology» of The Ministry of Healthcare of The Russian Federation; 15A, 3rd Cherepkovskaya Str., Moscow, 121552, Russia; e-mail: lizapanchenko@mail.ru



Сравнительная характеристика мультиморбидности, медикаментозного лечения и исходов у больных с сочетанием перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения и фибрилляции предсердий при наличии или отсутствии анамнеза инфаркта миокарда (данные регистров РЕГИОН)

Е.Ю. Окшина^{✉1}, e-mail: eokshina1977@mail.ru

М.М. Лукьянов¹

С.Ю. Марцевич¹

С.С. Якушин²

Н.П. Кутишенко¹

И.С. Явелов¹

А.Н. Воробьев²

К.Г. Переверзева²

А.В. Загребельный¹

К.А. Мосейчук²

Н.А. Дмитриева¹

Е.В. Кудряшов¹

С.А. Бойцов³

О.М. Драпкина¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины; 101000, Россия, Москва, Петроверигский пер., д. 10

² Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова; 390026, Россия, Рязань, ул. Высоковольная, д. 9

³ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии; 121500, Россия, Москва, 3-я Черепковская, д. 15А

Резюме

ЦЕЛЬ. В рамках амбулаторных и госпитального регистров РЕГИОН (РЕГИстр больных, перенесших Острое Нарушение мозгового кровообращения) провести сравнительную оценку демографических и клинико-анамнестических характеристик, медикаментозного лечения и исходов в клинической практике у больных с сочетанием перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) и фибрилляции предсердий (ФП) при наличии или отсутствии инфаркта миокарда (ИМ) в анамнезе.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ. В амбулаторные регистры РЕГИОН (Рязань) и в госпитальный регистр РЕГИОН (Москва) включено 1886 пациентов, перенесших ОНМК (возраст $70,6 \pm 12,5$ лет, 41,9% мужчин), из них с ФП 516 (27,4%) человек. Группы сравнения составили 152 (8,1%) пациента с сочетанием перенесенного ОНМК, ФП и ИМ в анамнезе (группа ОНМК + ФП + ИМ) и 364 (19,3%) больных с ОНМК, ФП без анамнеза ИМ (группа ОНМК + ФП без ИМ). Проанализированы наличие сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), сопутствующих заболеваний, медикаментозная терапия и исходы.

РЕЗУЛЬТАТЫ. В группе пациентов ОНМК + ФП + ИМ, по сравнению с пациентами группы ОНМК + ФП без ИМ, была статистически значимо выше доля лиц с АГ (100% и 97,2%), ИБС (100% и 87,1%), ХСН (68,4% и 57,1%), повторного ОНМК (36,9% и 23,9%), сахарного диабета у женщин (39,5% и 20,4%). В группах сравнения доля курящих (13,3% и 15,5%), пациентов с отягощенной наследственностью раннего развития ССЗ (2,1% и 1,1%) и гиперхолестеринемией (41,1% и 50,0%) существенно не различалась, однако в группе ОНМК + ФП + ИМ, по сравнению с группой ОНМК + ФП без ИМ, был выше риск по шкале $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ ($5,26 \pm 1,32$ и $4,09 \pm 1,44$; $p < 0,001$) и шкале HAS-BLED ($1,91 \pm 0,76$ и $1,62 \pm 0,79$; $p < 0,01$). У больных с ФП регистра РЕГИОН, как с перенесенным ИМ, так и без ИМ, частота должных медикаментозных назначений по поводу ССЗ была недостаточной (в среднем 46,6% и 38,9%), особенно назначения антикоагулянтов (19,1% и 21,4%), статинов при ИБС (33,6% и 27,4%) и бета-адреноблокаторов при ХСН (39,4% и 35,6%). За четырехлетний период наблюдения у больных группы ОНМК + ФП + ИМ, по сравнению с постинсультными пациентами без анамнеза ИМ, смертность от всех причин была в 1,5 раза выше (56,6% и 37,6%, $p = 0,0001$), чаще развивался нефатальный ИМ (2,0% и 0,3%, $p = 0,04$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Больные с сочетанием перенесенных ОНМК, ФП и анамнеза ИМ являются группой очень высокого риска неблагоприятного исхода при наблюдении на амбулаторном этапе. Для данных пациентов крайне важным является повышение качества медикаментозной терапии и эффективности вторичной профилактики.

Ключевые слова: острое нарушение мозгового кровообращения, фибрилляция предсердий, инфаркт миокарда, амбулаторный регистр, госпитальный регистр, сердечно-сосудистая мультиморбидность, медикаментозная терапия, проспективное наблюдение, исходы

Для цитирования: Окшина Е.Ю., Лукьянов М.М., Марцевич С.Ю., Якушин С.С., Кутишенко Н.П., Явелов И.С., Воробьев А.Н., Переверзева К.Г., Загребельный А.В., Мосейчук К.А., Дмитриева Н.А., Кудряшов Е.В., Бойцов С.А., Драпкина О.М. Сравнительная характеристика мультиморбидности, медикаментозного лечения и исходов у больных с сочетанием перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения и фибрилляции предсердий при наличии или отсутствии анамнеза инфаркта миокарда (данные регистров регион). *Атеротромбоз*. 2019;(2):56-67. doi: 10.21518/2307-1109-2019-2-56-67

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Comparative characteristics of multimorbidity, drug treatment and outcomes in poststroke patients with atrial fibrillation and with or without history of myocardial infarction (registry REGION data)

Elena Yu. Okshina[✉], e-mail: eokshina1977@mail.ru

Mikhail M. Loukianov¹

Sergey Yu. Martsevich¹

Sergey S. Yakushin²

Natalia P. Kutishenko¹

Igor S. Yavelov¹

Alexander N. Vorobyev²

Kristina G. Pereverzeva²

Alexander V. Zagrebelyny¹

Nadezhda A. Dmitrieva¹

Egor V. Kudryashov¹

Sergey A. Boytsov³

Oxana M. Drapkina¹

¹ National Medical Research Center for Preventive Medicine; 10, Petroverigskiy lane, Moscow, 101990, Russia

² Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov; Vysokovoltnaya ul. 9, Ryazan, 390026, Russia

³ National Medical Research Center of Cardiology; 15A, 3rd Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia

Abstract

AIM. Within the framework of outpatient and hospital registers of REGION (REGIster of patients who have undergone acute cerebrovascular accident) to carry out a comparative assessment of demographic and clinical-anamnestical characteristics, medical treatment and outcomes in clinical practice in patients with a combination of undergone acute cerebrovascular accident (ACVA) and atrial fibrillation (AF) in the presence or absence of myocardial infarction (MI) in the medical history. **MATERIAL AND METHODS.** Outpatient registers REGION (Ryazan) and hospital register REGION (Moscow) included 1886 patients who have undergone ACVA (age 70.6 ± 12.5 years, 41.9% of men), of them 516 (27.4%) people with AF. Comparison groups included 152 (8.1%) patients with a combination of ACVA, AF and MI in medical history (ACVA + AF + MI group) and 364 (19.3%) patients with ACVA, AF without MI (ACVA + AF without MI group). The presence of cardiovascular diseases (CVD), concomitant diseases, drug therapy and outcomes were analyzed.

RESULTS. In the group of ACVA + AF + MI patients, compared to the ACVA + AF without MI group, the share of patients with AH (100% and 97.2%), IHD (100% and 87.1%), CHD (68.4% and 57.1%), repeated ACVA (36.9% and 23.9%), diabetes mellitus in women (39.5% and 20.4%) was statistically significantly higher. In the comparison groups, the share of smokers (13.3% and 15.5%), patients with burdened heredity of early development of CVDs (2.1% and 1.1%) and hypercholesterolemia (41.1% and 50.0%) did not differ significantly, however, in the group of ACVA + AF + MI, in comparison with the group of ACVA + AF without MI, there was a higher risk on the CHA2DS2-VASc scale (5.26 ± 1.32 and 4.09 ± 1.44 ; $p < 0.001$) and HAS-BLED scale (1.91 ± 0.76 and 1.62 ± 0.79 ; $p < 0.01$). Patients with AF of REGION register, both with and without MI, had insufficient frequency of proper medical prescriptions for CVDs (46.6% and 38.9% on average), especially prescription of anticoagulants (19.1% and 21.4%), statins in case of IHD (33.6% and 27.4%) and beta-adrenoblockers in case of CHD (39.4% and 35.6%). During the four-year period of observation, in comparison with post-stroke patients without a history of MI, the mortality rate for all causes was 1.5 times higher (56.6% and 37.6%, $p = 0.0001$), the incidence of non-fatal MI was higher (2.0% and 0.3%, $p = 0.04$).

CONCLUSION. Patients with a combination of ACVA, AF and MI history are a very high risk group for adverse outcomes observed on an outpatient stage. For these patients it is very important to improve the quality of drug therapy and the effectiveness of secondary prophylaxis.

Keywords: acute cerebrovascular accident, atrial fibrillation, myocardial infarction, outpatient registry, hospital registry, cardiovascular multimorbidity, drug treatment, prospective follow-up, outcomes

For citation: Okshina E.Yu., Loukianov M.M., Martsevich S.Yu., Yakushin S.S., Kutishenko N.P., Yavelov I.S., Vorobyev A.N., Pereverzeva K.G., Zagrebelyy A.V., Dmitrieva N.A., Kudryashov E.V., Boytsov S.A., Drapkina O.M. Comparative characteristics of multimorbidity, drug treatment and outcomes in poststroke patients with atrial fibrillation and with or without history of myocardial infarction (registry REGION data). *Aterotromboz = Atherothrombosis*. 2019;(2):56-67. (In Russ.) doi: 10.21518/2307-1109-2019-2-56-67

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

ВВЕДЕНИЕ

Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) остается одной из наиболее значимых медицинских и социальных проблем, внося существенный вклад в смертность и инвалидизацию населения [1, 2].

Фибрилляция предсердий (ФП) является самым распространенным нарушением ритма сердца, доля которого в общей популяции составляет 1–2% и неуклонно растет [3]. ФП ассоциирована не только с ухудшением качества жизни, но и с более высокой частотой тромбоэмболических осложнений (ТЭО), в т.ч. в пять раз повышает риск развития острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) и увеличивает вдвое связанную с ним смертность, а также значительно повышает риск повторного ОНМК у постинсультных больных [4, 5].

Одним из наиболее эффективных методов оценки мультиморбидности, лечения и исходов у пациентов с ССЗ в реальной клинической практике являются регистры [6]. По данным регистров, доля лиц с ФП среди больных, перенесших ОНМК, составляет в клинической практике 14,8–25% [7, 8]. При этом выраженная мультиморбидность у большинства больных с ОНМК в анамнезе включает в себя не только ФП, но и АГ, ИБС, сахарный диабет и ряд других прогностически значимых заболеваний.

Наличие перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) является важным независимым фактором риска последующего развития нефатальных и фатальных сердечно-сосудистых осложнений. Однако особенности мультиморбидности, лечения и исходов у больных с сочетанием

перенесенного ОНМК и ФП при наличии и отсутствии ИМ в анамнезе изучены недостаточно.

В связи с вышеизложенным представляется важным оценить демографические и клинико-анамнестические характеристики, медикаментозное лечение и исходы у больных с сочетанием перенесенного ОНМК и ФП при наличии или отсутствии анамнеза ИМ в повседневной клинической практике.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Всего в амбулаторный и госпитальный регистры РЕГИОН (РЕГИстр больных, перенесших Острое Нарушение мозгового кровообращения) включено 1886 больных (мужчин 41,9%, средний возраст $70,6 \pm 12,5$ лет), перенесших ОНМК (мозговой инсульт либо транзиторную ишемическую атаку). В амбулаторные регистры больных с перенесенным ОНМК были включены 986 пациентов, обратившихся в три поликлиники г. Рязани. В регистр больных, перенесших ОНМК любой давности (регистр ОНМК-ЛД), вошли 511 пациентов, обратившихся в поликлинику к врачам любого профиля в марте – мае, сентябре – октябре 2012 г. и январе – феврале 2013 г. В регистр больных, впервые обратившихся в 2013–2015 гг. в вышеуказанные поликлиники после перенесенного ОНМК (регистр ОНМК-ПО), включены 475 пациентов.

Госпитальный регистр пациентов, перенесших ОНМК, был создан на базе сосудистого центра, входящего в структуру одной из городских клинических больниц г. Москвы (РЕГИОН-Москва). Всего включено 900 больных, госпитализированных с 01 января 2014 г. по 30 апреля

2017 г. в отделение анестезиологии/реанимации для больных с ОНМК, а в последующем – в неврологическое отделение для больных с ОНМК регионального сосудистого центра, у которых в стационаре был установлен диагноз «ОНМК». Более подробно протокол всего регистра РЕГИОН и отдельных его частей был опубликован ранее [9, 10].

Статистическую обработку результатов проводили с применением статистического пакета SPSS Statistics 20.0 (IBM). В случае нормального распределения, а также равенства выборочных дисперсий для сравнения выборок использовался t-критерий Стьюдента. Значения непрерывных величин представлены с указанием среднего значения признака и среднего квадратичного отклонения ($M \pm SD$). Для сравнения дискретных величин использовался χ^2 с поправкой на непрерывность. Статистически значимыми считали различия при значениях двустороннего $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В регистры РЕГИОН включено 1886 пациентов с ОНМК, из них 152 (8,1%) с ФП и перенесенным ранее ИМ (группа ОНМК + ФП + ИМ) и 364 (19,3%) – без анамнеза ИМ (группа ОНМК + ФП без ИМ). Возраст пациентов в группе ОНМК + ФП + ИМ ($75,8 \pm 9,1$), в сравнении с пациентами с ОНМК + ФП без ИМ ($75,6 \pm 10,0$), значимо не отличался ($p > 0,05$). Среди пациентов с ОНМК + ФП и ИМ доля мужчин (50%) была в 1,5 раза больше, чем в группе без ИМ (32,7%), $p < 0,0001$. В группе постинсультных пациентов с ФП и ИМ в анамнезе, по сравнению с пациентами группы с ФП без ИМ, доля лиц с АГ, ИБС, ХСН была значимо выше (табл. 1). Также в этой группе была в 1,5 раза больше доля пациентов с повторным ОНМК (36,2% и 23,9%, $p = 0,004$). Пациенты с наличием ИМ в анамнезе характеризовались более выраженной кардиоваскулярной мультиморбидностью: доля лиц с четырьмя диагнозами ССЗ была в 1,3 раза больше (65,8%

и 51,1%, $p < 0,0001$), а среднее число ССЗ составило $3,64 \pm 0,52$ и $3,41 \pm 0,66$ ($p < 0,01$).

В группах постинсультных пациентов с ФП как с наличием ИМ, так и отсутствием ИМ в анамнезе наиболее часто встречалась постоянная форма ФП, которая составила около половины всех случаев (46,7 и 55,8% соответственно). Между группами сравнения значимых различий доли лиц с пароксизмальной и персистирующей формами ФП не выявлено. Обращает внимание, что постоянная форма составляла около половины всех случаев ФП в обеих группах. Следует отметить, что в группе пациентов без анамнеза ИМ имела место тенденция к большей частоте постоянной ФП, чем у лиц с анамнезом ИМ (55,8% по сравнению с 46,7%; $p = 0,06$), причем различия между группами по данному критерию были достоверными у мужчин (58,8% и 36,8%; $p = 0,003$) и не были значимыми у женщин (54,3% и 56,6%; $p = 0,73$). В группах ОНМК + ФП + ИМ и ОНМК без ИМ доля курящих значимо не различалась, так же как и доля лиц с гиперхолестеринемией (уровень общего холестерина более 5 ммоль/л) и отягощенной наследственностью раннего

ТАБЛИЦА 1. Сердечно-сосудистая коморбидность у больных с перенесенным ОНМК с ФП в сочетании и без сочетания с анамнезом ИМ

TABLE 1. Cardiovascular comorbidity in patients with ACVA and AF with and without MI history

Показатель	ОНМК + ФП + ИМ (n = 152)	ОНМК + ФП без ИМ (n = 364)	P
АГ n (%)	152 (100%)	354 (97,2%)	0,04
ИБС n (%)	152 (100%)	317 (87,1%)	<0,001
ХСН n (%)	104 (68,4%)	208 (57,1%)	0,02
4 диагноза ССЗ n (%)	100 (65,8%)	186 (51,1%)	0,003
Среднее число диагнозов ССЗ ($M \pm SD$)	$3,64 \pm 0,52$	$3,41 \pm 0,66$	<0,01

ТАБЛИЦА 2. Частота назначений основных групп лекарственных препаратов больным групп сравнения**TABLE 2. Frequency of prescriptions of the main groups of drugs to patients of the comparison groups**

Группа препаратов	ОНМК + ФП + ИМ (n = 152)	ОНМК + ФП без ИМ (n = 364)	P
иАПФ/БРА	92 (59,2%)	169 (46,4%)	0,004
БАБ	58 (38,2%)	141 (38,7%)	0,9
Антагонисты кальция	34 (22,4%)	70 (19,2%)	0,42
Диуретики	62 (40,8%)	107 (29,4%)	0,01
Статины	45 (29,6%)	102 (28%)	0,72
Оральные антикоагулянты	29 (19,1%)	78 (21,4%)	0,55
Антиагреганты	72 (47,4%)	122 (33,5%)	0,004
Ноотропные препараты	32 (21,1%)	91 (27,5%)	0,34

развития ССЗ. Следует отметить, что у значительной части пациентов информация об этих факторах риска отсутствовала.

Доля лиц с сопутствующей некардиальной патологией в группах сравнения значительно различалась ($p > 0,05$): сахарный диабет – 25% и 17,8%, болезни органов дыхания – 23,7% и 25,5%, болезни почек – 13,8% и 16,1%, заболевания органов пищеварения – 27,6% и 27,5%, ожирение – 11,8% и 16,8%, анемия – 8,6% и 6,6%. В то же время у женщин группы ОНМК + ФП + ИМ, по сравнению с группой ОНМК без ИМ, сахарный диабет диагностировался достоверно чаще (39,5% и 20,4%; $p = 0,008$). Среднее суммарное число ССЗ и некардиальных заболеваний было значительно больше в группе ОНМК с ФП и ИМ ($4,75 \pm 1,23$ по сравнению с $4,51 \pm 1,3$; $p < 0,05$). Риск ТЭО по шкале CHA₂DS₂-VASc был достоверно выше у больных с ОНМК + ФП и ИМ в сравнении с пациентами без анамнеза ИМ ($5,26 \pm 1,32$ и $4,09 \pm 1,44$; $p < 0,001$), также был выше и риск геморрагических осложнений по шкале HAS-BLED ($1,91 \pm 0,76$ и $1,62 \pm 0,79$; $p < 0,01$).

Больным, перенесшим ОНМК в сочетании с ФП, наиболее часто назначались ингибиторы АПФ (иАПФ) и блокаторы рецепторов к ангиотензину (БРА) – в 261 (50,6%) случае, а также бета-адреноблокаторы – 199 (38,6%), антиагреганты – 194 (37,8%), диуретики – 169 (32,8%). Рекомендации по приему статинов отмечены лишь у 147 (28%) из включенных в регистры пациентов. Еще меньшему числу больных были назначены пероральные антикоагулянты – 107 (20,7%). В то же время ноотропные препараты, не обладающие доказанным благоприятным действием на прогноз, были рекомендованы 123 (23,8%) пациентам амбулаторных и госпитального регистров.

ТАБЛИЦА 3. Частота прогноз-модифицирующих медикаментозных назначений по поводу ССЗ (%)
TABLE 3. Frequency of prognosis-modifying medical prescriptions regarding CVDs (%)

Группа ЛП и показания к их назначению	ОНМК + ФП + ИМ (%) n = 152	ОНМК + ФП без ИМ (%) n = 364	P
Антигипертензивная терапия при АГ	73% (111 из 152)	62,1%* (220 из 354)	0,02
иАПФ/БРА при ХСН	66,3% (69 из 104)	50,5%* (105 из 208)	0,008
иАПФ при ПИКС	60,5% (92 из 152)	–	
β-АБ при ХСН	39,4% (41 из 104)	35,6% (74 из 208)	0,51
β-АБ при ПИКС	38,2% (58 из 152)	–	
Статины при ИБС	33,6% (51 из 152)	27,4% (87 из 317)	0,18
Антикоагулянты при ФП	19,1% (29 из 152)	21,4% (78 из 364)	0,55
Средняя частота соблюдения обязательных показаний (%)	46,6% (451 из 968)	38,9%* (564 из 1451)	0,0002

* Достоверно ($p < 0,05$) по сравнению с пациентами с ОНМК + ФП + ИМ.

При сопоставлении частоты назначения по поводу ССЗ основных групп лекарственных препаратов больным групп сравнения выявлена значимо большая частота назначения и АПФ, и БРА, антиагрегантов и диуретиков пациентам группы ОНМК + ФП в сочетании с ИМ (табл. 2).

У больных с ФП регистра РЕГИОН, как с перенесенным ИМ, так и без ИМ, должные медикаментозные назначения по поводу ССЗ осуществлялись недостаточно часто (табл. 3), особенно назначение антикоагулянтов – 19,1% и 21,4%; статинов при ИБС – 33,6% и 27,4% и бета-адреноблокаторов при ХСН – 39% и 35,6% соответственно. У больных группы ОНМК + ФП + ИМ достоверно чаще назначались и АПФ/БРА при ХСН, и антиагреганты. Важно отметить, что в целом частота соблюдения должных показаний была значимо выше у пациентов группы ОНМК с ФП и ИМ (46,6% по сравнению с 38,9%; $p < 0,001$).

В группе ОНМК + ФП + ИМ, по сравнению с группой ОНМК + ФП без ИМ, в течение четырехлетнего периода наблюдения в 1,5 раза была выше смертность от всех причин ($p = 0,0001$), достоверно выше была доля пациентов с развитием нефатального ИМ ($p = 0,04$), при этом частота развития нефатального повторного ОНМК значимо не различалась (табл. 4). Больные группы без анамнеза ИМ чаще госпитализировались по поводу ССЗ (14,3% по сравнению с 7,9%; $p = 0,04$), при этом доля повторных госпитализаций значимо не различалась (18,7% и 14,3% соответственно; $p = 0,69$).

ОБСУЖДЕНИЕ

По данным регистра РЕГИОН, доля пациентов с ФП составила 27,4%, что почти совпадает с данными регистра ЛИС-2 (26,8%) и регистра, проведенного в Ульяновске (24,8%), но была значительно выше, чем в зарубежных и некоторых других российских исследованиях (14,8–19,7%) [7, 8, 11, 12].

ТАБЛИЦА 4. Отдаленные исходы у больных с перенесенным ОНМК + ФП в сочетании и без сочетания с анамнезом ИМ (n, %)

TABLE 4. Delayed outcomes in patients with ACVA + AF with and without MI history (n, %)

Показатель	ОНМК + ФП + ИМ (n = 152)	ОНМК + ФП без ИМ (n = 364)	P
Смерть от всех причин	86 (56,6%)	137 (37,6%)	0,0001
Нефатальный ИМ	3 (2,0%)	1 (0,3%)	0,04
Нефатальный МИ	9 (5,9%)	21 (5,8%)	0,95
Число (доля) пациентов, госпитализированных по поводу ССЗ	12 (7,9%)	52 (14,3%)	0,04

Среди пациентов с сочетанием ОНМК и ФП доля лиц с перенесенным ИМ была в среднем – 29,5%, это значительно больше, чем в исследованиях, проведенных в других европейских странах – 14,1% и Канаде – 18,2% [13, 14]. Обращает на себя внимание тот факт, что в большинстве зарубежных регистров ОНМК указывается доля пациентов с ИБС, при этом не приводятся данные о числе пациентов с перенесенным ИМ. В частности, по результатам регистровых исследований среди больных с ОНМК и ФП доля лиц с ИБС составила: в Германии – 30,3–39%, Дании – 36,4%, в США – 19,7–31,6% [3, 15–18], при этом в регистре РЕГИОН доля лиц с сочетанием перенесенного ОНМК, ФП и ИБС была намного больше и составила 89,5%.

Среди больных с сочетанием ОНМК + ФП в регистре РЕГИОН пациентов с ХСН также оказалось существенно больше (60,5%), чем в ряде зарубежных регистров. Так, в немецких регистрах таких пациентов было 18,7–40,6%, в датском – 30,7%, а в регистре ОНМК в Англии – 6,6% [15, 16, 18, 19]. Эти различия, возможно, обусловлены как более тяжелым контингентом больных, включенных в регистр РЕГИОН, так и гипердиагностикой данной патологии.

Доля пациентов с повторными ОНМК в регистре РЕГИОН в среднем составила 27,5% случаев,

что значительно больше, чем в зарубежных регистровых исследованиях, – 14,7–19,7% [20, 21], но в то же время сопоставимо с данными регистров ОНМК, проведенных в РФ: 22–24% [8, 11]. Такой высокий процент случаев повторного референсного ОНМК свидетельствует о недостаточном качестве вторичной профилактики ОНМК и необходимости его улучшения.

Частота назначения ОАК у больных с ОНМК и ФП в группах сравнения была недостаточной и значимо не отличалась (19,9% и 21,4%; $p > 0,05$), несмотря на то, что у пациентов с анамнезом ИМ риск развития ТЭО по шкале CHA2DS2-VASc был достоверно выше ($5,26 \pm 1,32$ и $4,09 \pm 1,44$; $p < 0,001$). Столь же высокий риск ТЭО выявлен у пациентов регистра исследователей из Японии ($5,18 \pm 1,34$) и регистра, проведенного в Великобритании ($5,57 \pm 1,27$) [22]. Следует отметить, что, хотя риск геморрагических осложнений по шкале HAS-BLED был также значимо выше у пациентов группы ОНМК + ФП + ИМ ($1,91 \pm 0,76$ по сравнению с $1,62 \pm 0,79$; $p < 0,01$), это не может служить достаточным основанием для отсутствия в назначениях ОАК пациентам высокого риска ТЭО.

Прогностически значимая терапия статинами была назначена лишь в 28,5% случаев, что сопоставимо с данными Афинского регистра – 25,2% и значительно меньше, чем в регистре ОНМК у больных с ФП в Корее (44,9%) [23, 24]. В то же время в 21–27,5% случаев назначались ноотропные препараты, у которых нет доказанного благоприятного влияния на прогноз у данной категории пациентов. В целом средняя частота соблюдения обязательных прогностически значимых показаний для назначения медикаментозной терапии была недостаточной и составила у больных с наличием/отсутствием анамнеза ИМ лишь 46,6 и 38,9%.

По данным проспективного четырехлетнего наблюдения группа ОНМК + ФП + ИМ, по сравнению с пациентами без анамнеза ИМ, характеризовалась более высокой смертностью от всех

причин (умерло 56,6% пациентов, что в 1,5 раза больше, чем у лиц без анамнеза ИМ, – 37,6%), а также большей частотой развития нефатального ИМ. Из имеющихся литературных источников информация о смертности в регистрах ОНМК среди пациентов с сочетанием ФП и ИМ получить не удалось.

Данные международных регистровых исследований однозначно свидетельствуют о том, что смертность у пациентов с перенесенным ОНМК и ФП значительно выше, чем у таковых без ФП [3, 22]. Смертность от всех причин за 4 года наблюдения постинсультных больных с ФП была, в частности, сходной по данным канадского регистра [14] и исследования РЕГИОН (47,9 и 43,2% соответственно).

В последующих публикациях нами будет представлено комплексное сопоставление групп постинсультных больных не только с наличием/отсутствием перенесенного ИМ при диагностированной ФП, но и без данного нарушения ритма сердца.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Среди больных с сочетанием перенесенного ОНМК и ФП доля пациентов с анамнезом ИМ составила 29,5%. В группе больных ОНМК + ФП + ИМ, по сравнению с группой ОНМК + ФП без ИМ, была больше доля лиц с АГ, ИБС, ХСН, повторным ОНМК и с сахарным диабетом, были выше риски развития тромбоэмболических и геморрагических осложнений. Частота назначения должной прогностически значимой медикаментозной терапии была недостаточной у больных с ОНМК и ФП как при наличии, так и при отсутствии анамнеза ИМ (в среднем 46,6% и 38,9%), в особенности недостаточно часто назначались антикоагулянты, статины, а также бета-адреноблокаторы при ХСН. По данным проспективного четырехлетнего наблюдения, группа ОНМК + ФП + ИМ, по сравнению с пациентами без анамнеза ИМ, характеризовалась более высокой смертностью от всех причин (умерло 56,6% пациентов,

что в 1,5 раза больше, чем у лиц без анамнеза ИМ, – 37,6%), большей частотой развития нефатального ИМ. Больные с сочетанием перенесенных ОНМК, ФП и анамнеза ИМ являются группой очень высокого риска неблагоприятного исхода при наблюдении на амбулаторном этапе. Для данных пациентов крайне важным

является повышение качества медикаментозной терапии и эффективности вторичной профилактики.

Поступила / Received 21.10.2019

Отрецензирована / Review 17.11.2019

Принята в печать / Accepted 30.11.2019

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Benjamin E.J., Muntner P., Alonso A. et al. Heart Disease and Stroke Statistics–2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139(10):e56–e528. doi: 10.1161/CIR.0000000000000659.
- Скворцова В.И., Шетова И.М., Какорина Е.П. и др. Снижение смертности от острых нарушений мозгового кровообращения в результате реализации комплекса мероприятий по совершенствованию медицинской помощи пациентам с сосудистыми заболеваниями в Российской Федерации. *Профилактическая медицина*. 2018;21(1):4–10. doi: 10.17116/profmed20182114–10.
- Alkhouli M., Alqahtani F., Aljohani S. et al. Burden of Atrial Fibrillation-Associated Ischemic Stroke in the United States. *J A C C: Clinical Electrophysiology*. 2018;4(5):618. doi: 10.1016/j.jacep.2018.02.021.
- January C.T., Wann L.S., Calkins H., et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;74(1):104–132. doi: 10.1016/j.jacc.2019.01.011.
- Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D. et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal*. 2016;37(38):2893–2962. doi: 10.1093/eurheartj/ehw210.
- Бойцов С.А., Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П. и соавт. Регистры в кардиологии. Основные правила проведения и реальные возможности. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2013;12(1):4–9. doi: 10.15829/1728–8800–2013–1–4–9.
- Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Суворов А.Ю. и соавт. от имени рабочей группы исследования «ЛИС-2». Характеристика пациентов с мозговым инсультом или транзиторной ишемической атакой, включенных в регистр ЛИС-2 (Люберецкое исследование смертности больных, перенесших мозговую инсульт). *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2015;11(1):18–24. doi: 10.20996/1819–6446–2015–11-1-18–24.
- Котова Е.Ю., Машин В.В. Эпидемиология и основные факторы риска развития инсульта в г. Ульяновске (по данным регистра инсульта). *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2011;(2):100–107. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17346175>.
- Лукиянов М.М., Якушин С.С., Марцевич С.Ю. и соавт. Сердечно-сосудистые заболевания и их медикаментозное лечение у больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения: данные амбулаторного регистра РЕГИОН. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2018;14(6):879–886. doi: 10.20996/1819–6446–2018–14-6-870–878.
- Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Лукьянов М.М. и соавт. Госпитальный регистр больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения (РЕГИОН): портрет заболевшего и исходы стационарного этапа лечения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2018;17(6):32–38. doi: 10.15829/1728–8800–2018–6–32–38.
- Магомаев М.Ф. Прогноз заболеваемости церебральным инсультом в Республике Дагестан. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2015;115(3):59–63. doi: 10.17116/jnevro20151153259–63.
- Echouffo-Tcheugui J.B., Xu H., Matsouaka R.A. et al. Diabetes and long-term outcomes of ischaemic stroke: findings from Get With The Guidelines-Stroke. *European Heart Journal*. 2018;(0):1–11. doi: 10.1093/eurheartj/ehy036.
- Lamassa M., Di Carlo A., Pracucci G., et al. Characteristics, Outcome, and Care of Stroke Associated With Atrial Fibrillation in Europe Data From a Multicenter Multinational Hospital-Based Registry (The European Community Stroke Project). *Stroke*. 2001;(32):392–398. doi: 10.1161/01.str.32.2.392.
- McGrath E.R., Kapral M.K., Fa J. et al. Antithrombotic Therapy After Acute Ischemic Stroke in Patients With

- Atrial Fibrillation. *Stroke*. 2014;(45):3637–3642. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.006929.
15. Haeusler K.G., Gerth A., Limbourg T. et al. Use of vitamin K antagonists for secondary stroke prevention depends on the treating healthcare provider in Germany – results from the German AFNET registry. *BMC Neurology*. 2015;(15):129. doi: 10.1186/s12883-015-0371–8.
 16. Palm F., Kleemann T., Dos Santos M. et al. Stroke due to atrial fibrillation in a population-based stroke registry (Ludwigshafen Stroke Study) CHADS₂, CHA₂DS₂-VASc score, underuse of oral anticoagulation, and implications for preventive measures. *European Journal of Neurology*. 2012;20(1):117–23. doi: 10.1111/j.1468–1331.2012.03804.x.
 17. Xian Y., Wu J., O'Brien E.C. et al. Real world effectiveness of warfarin among ischemic stroke patients with atrial fibrillation: observational analysis from Patient-Centered Research into Outcomes Stroke Patients Prefer and Effectiveness Research (PROSPER) study. *BMJ*. 2015;(351):3786. doi: 10.1136/bmj.h3786.indd.
 18. Cowan J.C., Wu J., Hall M. et al. 10 year study of hospitalized atrial fibrillation related stroke in England and its association with uptake of oral anticoagulation. *European Heart Journal*. 2018;(39):2975–2983. doi: 10.1093/eurheartj/ehy411.
 19. Gundlund A., Xian Y., Peterson E.D. et al. Prestroke and Poststroke Antithrombotic Therapy in Patients With Atrial Fibrillation Results From a Nationwide Cohort. *JAMA Network Open*. 2018;1(1):e180171. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2018.0171.
 20. Jang M.U., Kang J., Kim B.J., et al. In-Hospital and Post-Discharge Recovery after Acute Ischemic Stroke: a Nationwide Multicenter Stroke Registry-base Study. *J Korean Med Sci*. 2019;34(36):e240. doi: 10.3346/jkms.2019.34.e240.
 21. Venketasubramanian N., Yoon B.W., Pandianet J., et al. Stroke in South, East, and South-East Asia: Review. *Journal of Stroke*. 2017;19(3):286–294. doi: 10.5853/jos.2017.00234.
 22. Ogawa H., Senoo K., An Y. et al. Clinical Features and Prognosis in Patients with Atrial Fibrillation and Prior Stroke: Comparing the Fushimi and Darlington AF Registries. *EBioMedicine*. 2017;(18):199–203. doi: 10.1016/j.ebiom.2017.03.022.
 23. Ntaios G., Papavasileiou V., Makaritsis K., et al. Statin treatment is associated with improved prognosis in patients with AF-related stroke. *International Journal of Cardiology*. 2014;177(1):129–133. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.09.031.
 24. Choi J.Y., Seo W.K., Kang S.H., et al. Statins improve survival in patients with cardioembolic stroke. *Stroke*. 2014;45(6):1849–52. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.0055.

REFERENCES

1. Benjamin E.J., Muntner P., Alonso A. et al. Heart Disease and Stroke Statistics–2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139(10):e56–e528. doi: 10.1161/CIR.0000000000000659.
2. Skvortsova V.I., Shetova I.M., Kakorina E.P., et al. Reduction in stroke death rates through a package of measures to improve medical care for patients with vascular diseases in the Russian Federation. *Profilakticheskaya meditsina = The Russian Journal of Preventive Medicine*. 2018;21(1):4–10. (In Russ.) doi: 10.17116/profmed20182114–10.
3. Alkhouli M., Alqahtani F., Aljohani S. et al. Burden of Atrial Fibrillation-Associated Ischemic Stroke in the United States. *J A C C: Clinical Electrophysiology*. 2018;4(5):618. doi: 10.1016/j.jacep.2018.02.021.
4. January C.T., Wann L.S., Calkins H., et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;74(1):104–132. doi: 10.1016/j.jacc.2019.01.011.
5. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D. et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal*. 2016;37(38):2893–2962. doi: 10.1093/eurheartj/ehw210.
6. Boytsov S.A., Martsevich S.Y., Kutishenko N.P., et al. Registers in cardiology: their principles, rules, and real-word potential. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2013;12(1):4–9. (In Russ.) doi: 10.15829/1728–8800–2013–1–4–9.
7. Martsevich S.Y., Kutishenko N.P., Suvorov A.Y., et al. Characteristics of patients with cerebral stroke or transient ischemic attack, included in the register of LIS-2 (Lyubertsy study mortality in patients after stroke). *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2015;11(1):18–24. (In Russ.) doi: 10.20996/1819–6446–2015–11-1-18–24.
8. Kotova E.Y., Mashin V.V. Epidemiology and major risk factors for the development of stroke in Ulyanovsk (according to the register of stroke). *Ulyanovskiy*

- mediko-biologicheskij zhurnal = Ulyanovsk medico-biological journal*. 2011;(2):100–107. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17346175>.
9. Loukianov M.M., Yakushin S.S., Martsevich S.Y. et al. Cardiovascular Diseases and Drug Treatment in Patients with the History of Cerebral Stroke: Data of the Outpatient Registry REGION. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2018;14(6):879–886. (In Russ.) doi: 10.20996/1819–6446–2018–14-6-870–878.
 10. Martsevich S.Y., Kutishenko N.P., Lukyanov M.M., et al. The study Hospital register of patients with acute cerebrovascular accident (REGION): characteristics of patient and outcomes of hospital treatment. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2018;17(6):32–38. (In Russ.) doi: 10.15829/1728–8800–2018–6–32–38.
 11. Magomaev M.F. Prognosis of morbidity of stroke in the Dagestan Republic. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal neurologii i psikhatrii imeni S.S. Korsakova*. 2015;115(3):59–63 (In Russ.) doi: 10.17116/jnevro20151153259–63.
 12. Echouffo-Tcheugui J.B., Xu H., Matsouaka R.A. et al. Diabetes and long-term outcomes of ischaemic stroke: findings from Get With The Guidelines-Stroke. *European Heart Journal*. 2018;(0):1–11. doi: 10.1093/eurheartj/ehy036.
 13. Lamassa M., Di Carlo A., Pracucci G., et al. Characteristics, Outcome, and Care of Stroke Associated With Atrial Fibrillation in Europe Data From a Multicenter Multinational Hospital-Based Registry (The European Community Stroke Project). *Stroke*. 2001;(32):392–398. doi: 10.1161/01.str.32.2.392.
 14. McGrath E.R., Kapral M.K., Fa J. et al. Antithrombotic Therapy After Acute Ischemic Stroke in Patients With Atrial Fibrillation. *Stroke*. 2014;(45):3637–3642. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.006929.
 15. Haeusler K.G., Gerth A., Limbourg T. et al. Use of vitamin K antagonists for secondary stroke prevention depends on the treating healthcare provider in Germany – results from the German AFNET registry. *BMC Neurology*. 2015;(15):129. doi: 10.1186/s12883-015-0371–8.
 16. Palm F., Kleemann T., Dos Santos M. et al. Stroke due to atrial fibrillation in a population-based stroke registry (Ludwigshafen Stroke Study) CHADS2, CHA2DS2–VASc score, underuse of oral anticoagulation, and implications for preventive measures. *European Journal of Neurology*. 2012;20(1):117–23. doi: 10.1111/j.1468–1331.2012.03804.x.
 17. Xian Y., Wu J., O'Brien E.C. et al. Real world effectiveness of warfarin among ischemic stroke patients with atrial fibrillation: observational analysis from Patient-Centered Research into Outcomes Stroke Patients Prefer and Effectiveness Research (PROSPER) study. *BMJ*. 2015;(351):3786. doi: 10.1136/bmj.h3786.indd.
 18. Cowan J.C., Wu J., Hall M. et al. 10 year study of hospitalized atrial fibrillation related stroke in England and its association with uptake of oral anticoagulation. *European Heart Journal*. 2018;(39):2975–2983. doi: 10.1093/eurheartj/ehy411.
 19. Gundlund A., Xian Y., Peterson E.D. et al. Prestroke and Poststroke Antithrombotic Therapy in Patients With Atrial Fibrillation Results From a Nationwide Cohort. *JAMA Network Open*. 2018;1(1):e180171. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2018.0171.
 20. Jang M.U., Kang J., Kim B.J., et al. In-Hospital and Post-Discharge Recovery after Acute Ischemic Stroke: a Nationwide Multicenter Stroke Registry-base Study. *J Korean Med Sci*. 2019;34(36):e240. doi: 10.3346/jkms.2019.34.e240.
 21. Venketasubramanian N., Yoon B.W., Pandianet J., et al. Stroke in South, East, and South-East Asia: Review. *Journal of Stroke*. 2017;19(3):286–294. doi: 10.5853/jos.2017.00234.
 22. Ogawa H., Senoo K., An Y. et al. Clinical Features and Prognosis in Patients with Atrial Fibrillation and Prior Stroke: Comparing the Fushimi and Darlington AF Registries. *EBioMedicine*. 2017;(18):199–203. doi: 10.1016/j.ebiom.2017.03.022.
 23. Ntaios G., Papavasileiou V., Makaritsis K., et al. Statin treatment is associated with improved prognosis in patients with AF-related stroke. *International Journal of Cardiology*. 2014;177(1):129–133. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.09.031.
 24. Choi J.Y., Seo W.K., Kang S.H., et al. Statins improve survival in patients with cardioembolic stroke. *Stroke*. 2014;45(6):1849–52. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.0055.

Информация об авторах:

Окшина Елена Юрьевна, к.м.н., старший научный сотрудник отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 101000, Россия, Москва, Петроверигский пер., д. 10; e-mail: eokshina1977@mail.ru
Лукьянов Михаил Михайлович, к.м.н., руководитель отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 101000, Россия, Москва, Петроверигский пер., д. 10

Марцевич Сергей Юрьевич, д.м.н., профессор, руководитель отдела профилактической фармакотерапии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 101000, Россия, Москва, Петроверигский пер., д. 10

Якушин Сергей Степанович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 390026, Россия, Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9

Кутишенко Наталья Петровна, д.м.н., руководитель лаборатории фармакоэпидемиологии отдела профилактической фармакотерапии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 101000, Россия, Москва, Петроверигский пер., д. 10

Явелов Игорь Семенович, д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 101000, Россия, Москва, Петроверигский пер., д. 10; ORCID: 0000-0003-2816-1183; e-mail: yavelov@yahoo.com

Воробьев Александр Николаевич, к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии и профилактической медицины, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 390026, Россия, Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9

Перверзева Кристина Геннадьевна, к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 390026, Россия, Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9

Загребельный Александр Васильевич, к.м.н., старший научный сотрудник отдела профилактической фармакотерапии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 101000, Россия, Москва, Петроверигский пер., д. 10

Дмитриева Надежда Анатольевна, к.м.н., старший научный сотрудник отдела профилактической фармакотерапии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 101000, Россия, Москва, Петроверигский пер., д. 10

Мосейчук Ксения Анатольевна, к.м.н., ассистент, кафедра поликлинической терапии и профилактической медицины, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 390026, Россия, Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9

Кудряшов Егор Викторович, программист лаборатории биostatистики отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 101000, Россия, Москва, Петроверигский пер., д. 10

Бойцов Сергей Анатольевич, д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН, директор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 121552, Россия, Москва, 3-я Черепковская, д. 15А

Драпкина Оксана Михайловна, д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН, директор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 101000, Россия, Москва, Петроверигский пер., д. 10

Information about the authors:

Elena Yu. Okshina, Cand. of Sci. (Med), Senior Researcher, Department of Clinical Cardiology and Molecular Genetics, Federal State Institution «National Medical Research Center for Preventive Medicine» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 10, Petroverigskiy lane, Moscow, 101990, Russia

Mikhail M. Loukianov, Cand. of Sci. (Med), Head of Department of Clinical Cardiology and Molecular Genetics, Federal State Institution «National Medical Research Center for Preventive Medicine» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 10, Petroverigskiy lane, Moscow, 101990, Russia

Sergey Yu. Martsevich, Dr. of Sci. (Med), Professor, Head of Department of Preventive Pharmacotherapy, Federal State Institution «National Medical Research Center for Preventive Medicine» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 10, Petroverigskiy lane, Moscow, 101990, Russia

Sergey S. Yakushin, Dr. of Sci. (Med), Professor, Head of Chair of Hospital Therapy, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 9, Vysokovoltynaya St., Ryazan, 390013, Russia

Natalia P. Kutishenko, Dr. of Sci. (Med), Head of Laboratory of Pharmacoeconomic Studies, Department of Preventive Pharmacotherapy, Federal State Institution «National Medical Research Center for Preventive Medicine» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 10, Petroverigskiy lane, Moscow, 101990, Russia

Igor S. Yavelov, Dr. of Sci. (Med), Leading Researcher, Department of Clinical Cardiology and Molecular Genetics, Federal State Institution «National Medical Research Center for Preventive Medicine» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 10, Petroverigskiy lane, Moscow, 101990, Russia

Alexander N. Vorobyev, Cand. of Sci. (Med), Assistant, Chair of Hospital Therapy, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 9, Vysokovoltная St., Ryazan, 390013, Russia

Kristina G. Pereverzeva, Cand. of Sci. (Med), Assistant, Chair of Hospital Therapy, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 9, Vysokovoltная St., Ryazan, 390013, Russia

Alexander V. Zagrebelnyy, Cand. of Sci. (Med), Senior Researcher, Department of Preventive Pharmacotherapy, Federal State Institution «National Medical Research Center for Preventive Medicine» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 10, Petroverigskiy lane, Moscow, 101990, Russia

Nadezhda A. Dmitrieva, Cand. of Sci. (Med), Senior Researcher, Department of Preventive Pharmacotherapy, Federal State Institution «National Medical Research Center for Preventive Medicine» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 10, Petroverigskiy lane, Moscow, 101990, Russia

Ksenia A. Moseichuk, MD, PhD, Assistant, Chair of Polyclinic Therapy and Preventive Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 9, Vysokovoltная St., Ryazan, 390013, Russia

Egor V. Kudryashov, Programmer, Laboratory of Biostatistics, Federal State Institution «National Medical Research Center for Preventive Medicine» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 10, Petroverigskiy lane, Moscow, 101990, Russia

Sergey A. Boytsov, Dr. of Sci. (Med), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, General Director, Federal state budget organization «National medical research center of cardiology» of the Ministry of healthcare of the Russian Federation; 15A, 3rd Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia

Oksana M. Drapkina, Dr. of Sci. (Med), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director, Federal State Institution «National Medical Research Center for Preventive Medicine» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 10, Petroverigskiy lane, Moscow, 101990, Russia

www.remedium-journal.ru

ОФИЦИАЛЬНЫЙ САЙТ ЖУРНАЛА



- УДОБНЫЙ АРХИВ НОМЕРОВ ЗА ВСЕ ГОДЫ ВЫПУСКА ЖУРНАЛА (с 2002 ГОДА)
- АКТУАЛЬНЫЕ НОВОСТИ ФАРМРЫНКА
- ВОЗМОЖНОСТЬ ПОДПИСАТЬСЯ НА ЭЛЕКТРОННУЮ ВЕРСИЮ СВЕЖЕГО НОМЕРА (ДОСТУП ИЗ ЛИЧНОГО КАБИНЕТА)

Заполнив форму заказа на подписку на сайте, вы получите скидку **10%** на любой подписной комплект

Тел.: 8 495 780 3425
remedium@remedium.ru
www.remedium.ru



Тромбоз левого предсердия и/или его ушка при неклапанной фибрилляции предсердий: частота выявления и клинические факторы риска

И.А. Заиграев, ORCID: 0000-0003-2581-3051, e-mail: Zaigraevivan2002@yandex.ru

И.С. Явельов, ORCID: 0000-0003-2816-1183, e-mail: Iyavelov@gnicpm.ru

Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России; 101000, Россия, Москва, Петроверигский пер., д. 10

Резюме

В обзоре представлены данные о частоте выявления тромбоза в левом предсердии (ЛП и/или его ушке (уЛП)) у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий (НФП), охарактеризована их связь с проводимой анти тромботической терапией и наличием сердечно-сосудистых факторов риска. Продемонстрировано, что тромбоз в ЛП/уЛП выявляется в 4–19% случаев. При этом данные о частоте тромба в ЛП/уЛП получены при обследовании небольших когорт пациентов с ФП, подвергнутых чреспищеводной эхокардиографии перед катетерной изоляцией устьев легочных вен, кардиоверсией, установкой окклюдеров в уЛП. Информация о частоте тромбоза в ЛП/уЛП вне проведения указанных процедур крайне ограничена.

Частота выявления тромба в ЛП/уЛП варьируется в зависимости контингента изученных, наличия сердечно-сосудистых факторов риска (сахарный диабет, метаболический синдром, артериальная гипертензия, хроническая болезнь почек, хроническая сердечная недостаточность) и особенностей антикоагулянтной терапии. Шкалы CHADS₂ и CHA₂DS₂-VASc недостаточно хорошо предсказывают наличие тромба в ЛП/уЛП. Так, по меньшей мере 50% больных с тромбом ЛП/уЛП могут иметь низкий балл согласно этим шкалам и, соответственно, риск сердечных тромбозов у них будет недооценен. Согласно накопленным фактам адекватная антикоагулянтная терапия не гарантирует отсутствия тромба в ЛП/уЛП. Причем примерно в 40% случаев тромботические образования в ЛП/уЛП не исчезают через 1 год анти тромботического лечения.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, неклапанная фибрилляция предсердий, левое предсердие, ушко левого предсердия, тромбоз, факторы риска, предикторы

Для цитирования: Заиграев И.А., Явельов И.С. Тромбоз левого предсердия и/или его ушка при неклапанной фибрилляции предсердий: частота выявления и клинические факторы риска. *Атеротромбоз*. 2019;(2):68-79. doi: doi: 10.21518/2307-1109-2019-2-68-79

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Thrombus of left atrium and/or its appendage in case of non-valvular atrial fibrillation: frequency of detection and clinical risk factors

Ivan A. Zaigraev, ORCID: 0000-0003-2581-3051, e-mail: Zaigraevivan2002@yandex.ru

Igor S. Yavelov, ORCID: 0000-0003-2816-1183, e-mail: Iyavelov@gnicpm.ru

National Medical Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health of the Russian Federation; 10, Petroverigskiy lane, Moscow, 101000, Russia

Abstract

The review presents data on the frequency of thrombosis detection in the left atrium (LA and/or its appendage (LAA)) in patients with non-valvular atrial fibrillation (NVAF), characterizes their connection with antithrombotic therapy and the presence of cardiovascular risk factors. It was demonstrated that thrombosis in LA/LAA is detected in 4-19% of cases. At the same time, data on thrombus frequency in LA/LAA were obtained by examination of small cohorts of patients with AF, who were subjected to transesophageal echocardiography before catheter isolation of pulmonary vein ostia, cardioversion, installation of occluders in

LAA. Information about thrombosis frequency in the LA/LAA without these procedures is extremely limited.

The frequency of thrombus detection in LA/LAA varies depending on the population studied, the presence of cardiovascular risk factors (diabetes mellitus, metabolic syndrome, arterial hypertension, chronic kidney disease, chronic heart failure) and peculiarities of anticoagulant therapy. CHADS₂ and CHA₂DS₂-VASc scales do not sufficiently predict the presence of thrombus in LA/LAA. For example, at least 50% of patients with LA/LAA thrombus may have a low score on these scales and therefore the risk of heart thromboembolism will be underestimated. According to the facts, adequate anticoagulant therapy does not guarantee the absence of a thrombus in the LA/LAA. Approximately 40% of thrombotic formation cases in LA/LAA do not disappear after 1 year of antithrombotic treatment.

Keywords: atrial fibrillation, non-valvular atrial fibrillation, left atrium, left atrial appendage, thrombosis, risk factors, predictors

For citation: Zaigraev I.A., Yavelov I.S. Thrombus of left atrium and/or its appendage in case of non-valvular atrial fibrillation: frequency of detection and clinical risk factors. *Aterotromboz = Atherothrombosis*. 2019;(2):68-79. (In Russ.) doi: 10.21518/2307-1109-2019-2-68-79

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

ВВЕДЕНИЕ

Фибрилляция предсердий (ФП) – наиболее распространенное устойчивое нарушение ритма сердца. В настоящий момент ее доля составляет 1–2% от общего населения планеты [1]. Ее распространенность увеличивается с возрастом; среди лиц старше 80 лет доля больных с ФП увеличивается в 4 раза и превышает 8%. К 2035 г. ожидается прирост этого показателя более чем вдвое. Под «неклапанной» ФП (нФП) подразумевают ФП у больных, не имеющих механических протезов клапанов сердца и гемодинамически значимого (умеренного или тяжелого) митрального стеноза [2, 3].

Одно из наиболее серьезных осложнений ФП – кардиоэмболический инсульт (КЭИ). При ФП риск инсульта увеличивается в 5 раз, и, ФП обуславливает возникновение каждого пятого инсульта [2, 4]. Основным источником эмбологенных тромбов при нФП – более 90% случаев – является левое предсердие (ЛП) и/или его ушко (уЛП) [2]. В настоящее время для широкого применения при прогнозировании вероятности инсульта у больных с нФП рекомендована шкала CHA₂DS₂-VASc, в состав которой входят известные сердечно-сосудистые факторы риска [1, 2, 5]. Вместе с тем, наряду с кардиоэмболическими (КЭ) осложнениями, часть инсультов у больных с ФП имеет другую этиологию (в частности, атеротромботическую,

особенно в пожилом и старческом возрасте) [6]. Очевидно, что это ограничивает способность шкалы CHA₂DS₂-VASc прогнозировать механизм возникновения инсульта [7].

Пероральные антикоагулянты позволяют уменьшить риск инсульта при нФП на 65–80% (очевидно, в основном за счет предотвращения тромбоэмболии в сосуды центральной нервной системы) [5, 8]. Однако частота инсультов и периферических тромбоэмболий на фоне использования антикоагулянтов остается достаточно высокой и по данным рандомизированных клинических исследований составляет 1,11–2,4% в год [9]. Это может указывать на роль сохраняющегося тромбообразования в левых отделах сердца на фоне приема антикоагулянтов у части больных [9, 10].

МЕТОДЫ ВЫЯВЛЕНИЯ ТРОМБА ЛП/УЛП У ПАЦИЕНТОВ С ФП

Чреспищеводная эхокардиография (ЧПЭХО) является наиболее доступным методом выявления тромбоза ЛП/уЛП у пациентов с ФП, чувствительность и специфичность которого составляет 93,3 и 100% соответственно [11]. Наиболее ярко это было продемонстрировано в проспективном исследовании на 213 больных перед открытой операцией по протезированию/пластике митрального клапана. Значимая часть из них (n = 63 или 77%) имела

ФП. Предварительный ультразвуковой скрининг выявил 28 тромбов ЛП/уЛП. В ходе хирургического вмешательства идентифицировано 30 тромбов. Диагностическая точность ЧПЭХО достигала 99,1% [11, 12]. Вместе с тем у метода имеются недостатки, среди которых оператор-зависимость, полуинвазивность, малая доступность в ночное время и выходные дни, жизнеугрожающие осложнения (пищеводное кровотечение и перфорация), необходимость в седации, частое принятие трабекул уЛП за тромб. Абсолютное противопоказание – стриктуры пищевода различного характера [11–13].

При наличии противопоказаний и сложностей в выполнении ЧПЭХО в качестве альтернативного метода обнаружения тромба уЛП применяется магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца [11, 14]. В клиническом исследовании 261 пациенту с нФП перед изоляцией устьев легочных вен были выполнены последовательно процедуры ЧПЭХО и МРТ сердца [15]. Все больные с тромбом – 9 человек (3,5%) – были одинаково идентифицированы обоими методами, причем наиболее точным и сопоставимым по чувствительности и специфичности с ультразвуковой диагностикой оказался режим отсроченного контрастирования (DE-CMR) с использованием длительного времени инверсии. Его чувствительность и специфичность составила 100 и 99,2% соответственно. Аналогичные данные получены в метаанализе, проведенном на 7 крупных исследованиях, выполненном J. Chen и соавт. [14]. Всем больным с нФП (n = 582), поступавшим для ЭИТ или катетерной абляции, проводились последовательно ЧПЭХО и МРТ с целью скрининга тромба ЛП/уЛП. Суммарно тромбоз уЛП составил 8,76 (n = 51). Как показал метаанализ, диагностическая точность DE-CMR составила 99,38% при чувствительности и специфичности 100 и 99% соответственно. Ограничения МРТ – дороговизна; исследование противопоказано при клаустрофобии,

пациентам, имеющим металлические имплантированные девайсы (кардиостимуляторы, кардиовертер-дефибрилляторы, протезы клапанов сердца и т.д.); качество исследования зависит от частоты дыхания [14–16].

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ТРОМБОЗА ЛП/УЛП У ПАЦИЕНТОВ С НФП

В целом распространенность тромбоза ЛП/уЛП у пациентов с нФП мало изучена. Основными источниками информации о тромбозе ЛП/уЛП служат небольшие ретроспективные или проспективные исследования, в которых ЧПЭХО выполнялась перед катетерной абляцией устьев легочных вен (КА), медикаментозной или электрической кардиоверсией либо при сравнении эффективности различных групп антикоагулянтов. Ниже представлена таблица с данными основных клинических исследований в этой области.

Больные с тромбом в ЛП и/или уЛП имеют высокий риск кардиоэмболических осложнений (до 16% церебральных тромбозов по данным МРТ через 1 год). Этот риск может сохраняться длительное время, поскольку примерно в 44% случаев тромботические образования в левом предсердии не исчезают через 1 год антитромботического лечения [23, 24]. Эти данные получены в работе P. Bernhardt и соавт., выполненной на 43 больных с нФП (персистирующая и постоянная формы) и верифицированными тромбами уЛП, принимавших антагонисты витамина К с целевым значением МНО на протяжении 36 месяцев. После 3 лет наблюдения в этом исследовании риск кардиоэмболических осложнений возрос до 40% (по данным МРТ) и в 28% случаев сохранялся тромбоз ЛП/уЛП, несмотря на адекватную длительную антикоагулянтную терапию (36 месяцев и более). Разрешение тромбов уЛП за 3 года отмечено в 72% случаев, однако каким именно путем это произошло (растворение при продолжительной антикоагулянтной терапии

ТАБЛИЦА. Исследования, позволяющие оценить частоту тромбов в ЛП/уЛП при нФП
TABLE. Studies that allow to estimate the frequency of thrombus in LA/LAA in NVAf

Исследование	Число больных	Метод восстановления синусового ритма	Тромб ЛП/уЛП	Антикоагулянтная терапия
D. Scheer и соавт. [4]	732	КА	12 (2%)	Варфарин (n = 732)
R. Doukky и соавт. [13]	215	КА, ЭИТ	19 (9%)	Варфарин n = 124 (трЛП/уЛП n = 15)
Daniel Frenkel и соавт. [17]	388	КА	14 (4%)	Варфарин n = 205 (трЛП/уЛП n = 6), ПОАК n = 183; дабигатран n = 93; ривароксабан n = 62; аликсабан n = 28 (трЛП/уЛП 8/5/0 соответ.)
Rahul Malik и соавт. [18]	600	ЭИТ	70 (12%)	Варфарин n = 364
Yu Yang Chen и соавт. [19]	294	Не проводилась	56 (19%)	Не проводилась
Matteo Anselmino и соавт. [20]	1539	КА	12 (1%)	ОАК n = 589
Stefan Reers и соавт. [21]	306	КА, ЭИТ	7 (2%)	Варфарин n = 138 (трЛП/уЛП n = 5); ПОАК: ривароксабан n = 100; дабигатран n = 68 (трЛП/уЛП n = 2/0 соответ.)
Emiyo Sugiura и соавт. [22]	225	КА	23 (10%)	Варфарин n = 225
Rami Doukky и соавт. [25]	266	КА, ЭИТ	17 (6%)	Варфарин n = 128 (трЛП у 11); ПОАК n = 50 (труЛП у 3)
Anita C. Boyd и соавт. [26]	165	ЭИТ	36 (22%)	Варфарин n = 91
Waldemar E и соавт. [27]	497	КА, ЭИТ	110(22%)	Не проводилась
Antoine Milhem и соавт. [28]	2494	КА	48(2%)	ОАК терапия n = 2259 (трЛП/уЛП n = 47). ПОАК: дабигатран n = 269, ривароксабан n = 596, аликсабан n = 321, АВК n = 814.).
Ya Suo и соавт. [29]	199	Нет данных	55(28%)	Нет данных
Rui Providencia и соавт. [30]	372	КА, ЭИТ	43(12%)	Варфарин n = 129, НМГ n = 109
Sikorska A. и соавт. [31]	151	КА	15 (10%)	Варфарин n = 116 (тр уЛП n = 12); ПОАК n = 21 (тр уЛП n = 3)
Agnieszka Karłon-Cieślicka и соавт. [32]	1033	КА, ЭИТ	59(6%)	89% больных принимали ОАК (АВК – 45%, ПОАК – 44%)
Melanie A Gunawardene и соавт. [33]	1658	КА	13(1%)	Варфарин n = 380 (трЛП/уЛП n = 4); ПОАК n = 1035 (трЛП/уЛП n = 9); ривароксабан n = 554, аликсабан n = 343; дабигатран n = 113; эдоксабан n = 25;
Yusuke Ochiumi и соавт. [34]	204	КА	30 (15%)	МНО более 2 – критерий исключения
J. Huang,Wu и соавт. [35]	2695	КА, ЭИТ	81(3%)	Нет данных
X. Yumei и соавт. [36]	2112	КА, ЭИТ	69(3%)	Нет данных

ТАБЛИЦА (ПРОДОЛЖЕНИЕ). Исследования, позволяющие оценить частоту тромбов в ЛП/уЛП при нФП
TABLE (CONTINUATION). Studies that allow to estimate the frequency of thrombus in LA/LAA in NVAF

Исследование	Число больных	Метод восстановления синусового ритма	Тромб ЛП/уЛП	Антикоагулянтная терапия
F. Zorpo и соавт. [37]	430	КА	10 (2%)	Все пациенты получали Варфарин, либо НМГ
Koichi Inoue и соавт. [38]	3139	КА	83 (3%)	Варфарин трЛП/уЛП n = 67, ПОАК (дабигатран) трЛП/уЛП n = 4
Marcus F. Stoddard и соавт. [39]	261	Не проводилось	46(18%)	Нет данных
Mihoko Kawabata и соавт. [40]	559	КА, ЭИТ	15 (3%)	Варфарин n = 248 (трЛП/уЛП n = 8), ПОАК n = 311: дабигатран n = 145; ривароксабан n = 121; апиксабан n = 40; эдоксабан n = 5 (трЛП/уЛП n = 3/4/1/0 соответ.)
Yuan Fu, Kuibao Li и соавт. [41]	368	КА, ЭИТ	43(12%)	Варфарин n = 15 (трЛП/уЛП n = 5), ПОАК n = 5 (трЛП/уЛП n = 2)
Murat Yalcin и соавт. [42]	309	ЭИТ	32(10%)	Варфарин n = 90 (тр уЛП n = 12)
Adnan Kaya и соавт. [43]	619	КА, ЭИТ	274(44%)	Варфарин n = 370
Sena Memnune Ulua и соавт. [44]	103	Нет данных	23(22%)	Нет данных
Rui Providência и соавт. [45]	247	ЭИТ	21(9%)	Варфарин n = 57; НМГ n = 109
Rojina Pant и соавт. [46]	261	КА, ЭИТ	17 (7%)	Варфарин n = 124 (трЛП/уЛП n = 10); ПОАК n = 48 (трЛП/уЛП n = 3)
Rami Doukky и соавт. [47]	297	КА, ЭИТ	19(6%)	Варфарин n = 163 (трЛП/уЛП – 15)
Yusuke Ochiumi и соавт. [48]	204	ЭИТ	30(15%)	Не проводилось
Ayirala S и соавт. [49]	334	ЭИТ	52(16%)	Варфарин n = 83 (трЛП/уЛП – 23); варфарин + гепарин n = 219 (трЛП/уЛП n = 25); гепарин n = 37 (трЛП/уЛП n = 2)
Ana Faustino и соавт. [50]	500	КА, ЭИТ	55(11%)	Варфарин n = 203; НМГ n = 169
Yan Yao и соавт. [51]	888	ЭИТ	32(4%)	Не проводилась
Wei Xia и соавт. [52]	223	КА, ЭИТ	37(17)	Варфарин n = 122 (трЛП/уЛП n = 18)
Ri-Bo Tang и соавт. [53]	1359	КА	61(4%)	Варфарин n = 171 (трЛП/уЛП n = 11)
Somló M и соавт. [54]	73	ЭИТ	9(12%)	Нет данных
Shinya Sugiura и соавт. [55]	225	КА	23(10%)	Варфарин n = 225
Christian Pfluecke и соавт. [56]	107	КА, ЭИТ	27(25%)	ОАК терапия n = 79 (трЛП/уЛП n = 19)
Makiko Nishikii-Tachibana и соавт. [57]	543	КА	35(6%)	Варфарин n = 543
Thomas W. Wallace и соавт. [58]	192	КА	7 (4%)	Варфарин n = 192

ТАБЛИЦА (ОКОНЧАНИЕ). Исследования, позволяющие оценить частоту тромбов в ЛП/уЛП при нФП
TABLE (END). Studies that allow to estimate the frequency of thrombus in LA/LAA in NVAF

Исследование	Число больных	Метод восстановления синусового ритма	Тромб ЛП/уЛП	Антикоагулянтная терапия
Kevin P. Cohoon и соавт. [59]	400	ЭИТ	66 (17%)	Не проводилась
Karolina Kurczynska и соавт. [60]	87	КА, ЭИТ	36(41%)	Аценокумарол n = 38 (трЛП/уЛП n = 23); Варфарин n = 2 (трЛП/уЛП n = 0); ПОАК: дабигатран n = 7; ривароксабан n = 7 (трЛП/уЛП n = 0/1 соответ.)
Adam D Niku и соавт. [61]	1485	ЭИТ	117(8%)	Данные группы пациентов с трЛП/уЛП: АВК n = 31, из них 17; ПОАК n = 39
Wei-ChiehLee и соавт. [62]	864	ЭИТ	41(5%)	Данные группы пациентов с трЛП/уЛП: без ОАК n = 9, аспирин (n = 10), НОАК n = 13, Варфарин n = 9
Masahide Harada и соавт. [63]	407	КА	18(4%)	Все пациенты получали ПОАК: апиксабан n = 92; дабигатран n = n = 59; ривароксабан n = 128; эдоксабан n = 128 (трЛП/уЛП 9/2/5/2 соответ.)
Adam D Niku и соавт. [64]	1485	КА, ЭИТ	117(8%)	Данные группы с трЛП/уЛП: Антиагрегантная терапия (n = 61); Варфарин n = 31; ПОАК n = 39.
Fang-Zhou Liu и соавт. [65]	1198	КА, ЭИТ, окклюзия уЛП	49(4%)	Нет данных об антикоагулянтной терапии

Примечания: ЛП/уЛП – левое предсердие/ушко левого предсердия; КА – катетерная абляция (изоляция) устьев легочных вен; ЭИТ – элеткроимпульсная терапия; тр – тромбоз; АВК – антагонисты витамина К; ПОАК – прямые пероральные антикоагулянты; НМГ – низкомолекулярный гепарин; нФП – нефракционированный гепарин; ОАК – оральные антикоагулянты.

или в результате центральной/периферической эмболии), неизвестно.

КЛИНИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА ТРОМБОЗА уЛП/ЛП ПРИ НЕКЛАПАННОЙ ФП

Связь сердечно-сосудистых факторов риска – сахарный диабет (СД), хроническая болезнь почек (ХБП), артериальная гипертензия (АГ), ожирение и метаболический синдром, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) с возникновением нФП достаточно хорошо установлена. При этом по данным многих исследований факторы, предрасполагающие к возникновению

нФП, являются также независимыми предикторами формирования тромба в ЛП/уЛП [1, 2, 26].

Отмечено, что длительное течение СД у пациентов с нФП сопровождается гиперкоагуляцией и увеличивает риск тромбоземболических осложнений [1, 19]. E. Waldemar и соавт. в исследовании случай-контроль, выполненном на 497 больных (с тромбом ЛП/уЛП у 110), подвергшихся ЧПЭХО перед кардиоверсией, без антикоагулянтной терапии, обнаружили, что СД чаще встречался в группе с тромбом ЛП/уЛП, чем в группе контроля (31% и 16% соответственно; $p = 0.0177$) [27]. СД был независимым

предиктором наличия тромба ЛП/уЛП. Схожая распространенность СД среди больных с тромбом ЛП/уЛП отмечена в проспективном многоцентровом исследовании, где среди 2494 больных, поступивших для КА, тромб в ЛП/уЛП при ЧПЭХО выявлен у 48 и частота СД была выше в группе больных с тромбом ЛП/уЛП (18% против 8,9% соответственно; $p = 0,036$) [28]. Однако здесь связь СД с тромбом ЛП/уЛП при многофакторном анализе не была продемонстрирована. Стоит отметить, что группа больных с тромбом ЛП/уЛП в данном исследовании была меньше в сравнении с выборкой E. Waldemar и соавт.

В последнее время выявлено, что метаболический синдром (МС) связан с выявлением тромба в ЛП/уЛП, в частности у больных с низким риском развития КЭ инсульта по клиническим данным [19]. Так, в исследовании 294 больных с нФП с низким риском, не получавших антикоагулянтной терапии, при ЧПЭХО тромб ЛП/уЛП обнаружен в 56 случаях. МС чаще встречался в группе с тромбозом ЛП/уЛП (57,1% против 13,4% соответственно; $p < 0,001$). Хотя при многофакторном анализе его связь с тромбозом ЛП/уЛП не подтвердилась, учет МС позволил повысить диагностическую ценность шкалы CHADS₂ (С-статистика 0,807 против 0,726 без учета наличия МС; $p = 0,0019$).

Наличие артериальной гипертензии (АГ), особенно неконтролируемой, у пациентов с нФП может ассоциироваться с наличием тромба в ЛП/уЛП [1, 2, 29]. У 156 больных с нФП, которым перед электроимпульсной терапией (ЭИТ) было выполнено ЧПЭХО (тромб выявлен у 36), более высокий уровень систолического артериального давления (САД) зарегистрирован в группе с тромбозом ЛП/уЛП (132 ± 17 против 124 ± 15 мм.рт.ст.; $p < 0,01$). Однако связь САД с тромбом ЛП/уЛП, подтвержденная при однофакторном регрессионном анализе, отсутствовала при многофакторном [26]. В ретроспективном исследовании у 199 больных с нФП,

поступавших для ЭИТ или КА, тромбы в уЛП при ЧПЭХО выявлены у 55. АГ чаще наблюдалась в группе с тромбозом в уЛП (81,8% против 59,7% соответственно; $p = 0,003$), и эта связь сохранялась при многофакторном регрессионном анализе (ОШ 4,4; $p = 0,004$) [29].

Распространенность хронической болезни почек (ХБП) среди больных с ФП достигает 20%. При ретроспективном анализе [30], в который вошло 372 больных с вновь возникшим эпизодом нФП, в ЧПЭХО перед проведением ЭИТ идентифицировано 43 тромба в ЛП/уЛП и 108 случаев спонтанного эхоконтрастирования (СЭК). При рСКФ < 45 мл/мин/1,73 м² они отмечены у 9 и 31 больного, при рСКФ 45–89,9 мл/мин/1,73 м² – у 27 и 62 больных соответственно. Однако при многофакторном регрессионном анализе диагностическое значение имела только рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м² в отношении СЭК (отношение шансов [ОШ] 2,26; $p = 0,034$). В более позднем исследовании взаимосвязь с СЭК и тромбозом уЛП описывает в исследовании A. Sikorska и соавт. [31], у 151 пациента с нФП перед КА идентифицировано 10 тромбов уЛП и 5 СЭК. В группе тромбоза уЛП/СЭК рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м² встречалась достоверно чаще, чем в контроле, – 9 (60%) против 27 (19,9%) соответственно; $p = 0,0017$). При этом рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м² была независимым предиктором наличия тромба в уЛП/СЭК (ОШ 3,6; $p = 0,0364$). В более крупном клиническом наблюдении у 1033 больных перед КА или ЭИТ тромбы в ЛП/уЛП при ЧПЭХО выявлены у 56 человек, а рСКФ < 56 мл/мин/1,73 м² являлась одним из независимых предикторов тромбоза в уЛП/ЛП (ОШ 2,4195% ДИ 1,33–4,37; $p < 0,004$) [32].

нФП часто сочетается с наличием ХСН. Данные о связи фракции выброса (ФВЛЖ) с наличием тромба в ЛП/уЛП противоречивы. Так, в ретроспективном исследовании M.A Gunawardene и соавт. обследовано 1658 пациентов перед КА [33]. При ЧПЭХО тромбов в уЛП выявлено 13 (1%). У больных с тромбозом

уЛП чаще выявлялась промежуточная и сниженная ФВЛЖ и ФВЛЖ <30% была независимым предиктором этого осложнения (ОШ 8,32; $p = 0,011$). В ретроспективном исследовании, выполненном на 201 пациенте с нФП перед КА, тромб уЛП был выявлен в 30 случаях (14,7%) [34]. Среднее значение ФВЛЖ в группе без тромба было достоверно выше (53,5% против 44,3%; $p = 0,011$). При однофакторном анализе ФВЛЖ <40,2% была независимым предиктором наличия тромба к уЛП ($p = 0,022$), но в многофакторной модели связи продемонстрировано не было (ОШ 1,62, 95% ДИ 0,65–3,99; $p = 0,29$).

Таким образом, наиболее распространенные факторы сердечно-сосудистого риска связаны с наличием тромба в ЛП/уЛП. Каждый из этих факторов входит в валидизированные шкалы по оценке риска инсульта у больных с нФП – CHADS₂ и CHA₂DS₂-VASc [1, 2, 9]. Тем не менее прогностическая способность этих шкал в отношении тромбоза ЛП/уЛП ограничена. Так, по данным ретроспективного исследования у 2695 больных, подвергшихся ЧПЭХО перед КА, тромб в уЛП был выявлен у 81 (3%) [35]. При этом низкий риск инсульта по шкале CHA₂DS₂-VASc (0 и 1 баллы) имели 27,0% и 31,7% соответственно. Число больных с тромбом в уЛП в зависимости от суммы баллов по шкале CHADS₂ составляло: 0 баллов – 27 человек, 1 балл – 35 человек, ≥2 баллов – 19 человек; для шкалы CHA₂DS₂-VASc: 0 баллов – 14 человек, 1 балл – 27 человек, ≥2 балла – 40 человек. С-статистика для шкал CHADS₂ и CHA₂DS₂-VASc в прогнозировании тромба уЛП: 0,574 (95% ДИ 0,514–0,634; $p < 0,001$) и 0,569 (95% ДИ 0,507–0,631; $p = 0,001$) соответственно.

Аналогичный результат получен в наблюдении на 1544 пациентах с нФП, подвергнутых ЧПЭХО перед КА. У 53 (3,4%) из них найден тромб уЛП. Число больных с тромбом в уЛП, в зависимости от суммы баллов по шкалам CHADS₂ и CHA₂DS₂-VASc, составляло: 0 баллов – 2,5%/1,8%, 1 балл – 3,7%/3,5%, ≥2

баллов – 4,1%/4,0% [36]. С-статистика для прогнозирования тромба в уЛП для шкал CHADS₂ и CHA₂DS₂-VASc составила 0,56 (95% ДИ 0,49–0,63) и 0,58 (95% ДИ 0,52–0,65) соответственно. Очевидно, что оба исследования указывают на недостаточную информативность шкал CHADS₂ и CHA₂DS₂-VASc в предсказании наличия тромба в ЛП/уЛП, особенно у больных низкого риска.

Данные исследования проведены в странах Азии, что может ограничивать возможности экстраполяции полученных данных на мировую популяцию. В исследовании F. Зорро и соавт. у 230 больных с ФП, находившихся на адекватной антикоагуляции перед КА, тромб в уЛП был выявлен у 10 (2,3%) [37]. Средний балл по шкалам CHADS₂ и CHA₂DS₂-VASc оказался более высоким у больных с тромбом в уЛП (1,5±0,7 против 0,7±0,8; $p = 0,004$ и 2,5±0,9 против 1,4±1,2; $p = 0,04$ соответственно). Вместе с тем только высокая сумма баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc ассоциировалась с выявлением тромба в уЛП (ОШ 2,4; $p = 0,001$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на успехи в профилактике КЭИ у больных с нФП, тромбоз ЛП/уЛП – основной источник эмболии – выявляется в 4–19% случаев. ЧПЭХОК и МРТ сердца являются наиболее информативными методами верификации тромба ЛП/уЛП, но их повсеместное применение ограничено в силу разных причин (цена, оператор-зависимость, непостоянная доступность, противопоказания). Данные о распространенности тромба ЛП/уЛП извлекаются из небольших когорт пациентов с ФП, подвергнутых ЧПЭХО перед катетерной абляцией устьев легочных вен, кардиоверсией, установкой окклюдеров в уЛП. Информация о распространенности тромбоза ЛП/уЛП среди пациентов с хроническим течением ФП, вне проведения указанных процедур, крайне ограничена.

Встречаемость тромба ЛП/уЛП варьируется в зависимости контингента изученных, наличия сердечно-сосудистых факторов риска, особенностей антикоагулянтной терапии. Согласно накопленным данным адекватная антикоагулянтная терапия не гарантирует отсутствия тромба уЛП. Причем примерно в 40% случаев тромботические образования в ЛП/уЛП не исчезают через 1 год анти тромботического лечения.

Шкалы CHADS₂ и CHA₂DS₂-VASc недостаточно хорошо предсказывают наличие тромба в ЛП/уЛП. Так, по меньшей мере 50% больных с тромбом ЛП/уЛП могут иметь низкий балл согласно этим шкалам и, соответственно, риск сердечных тромбоэмболий у них будет недооценен.

Поступила / Received 08.11.2019

Отрецензирована / Review 27.11.2019

Принята в печать / Accepted 30.11.2019

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D. et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC Endorsed by the European Stroke Organization (ESO) fibrillation developed in collaboration with EACTS, 2016. *European Heart Journal*. 2016;37:2893–2962. doi: 10.1093/eurheartj/ehw210.
2. January C.T., Wann S., Alpert J.S., et al. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2014;130(23):2071–104. doi: 10.1161/CIR.0000000000000041.
3. Haim M., Hoshen M., Reges O., Rabi Y., Balicer R., Leibowitz M. Prospective national study of the prevalence, incidence, management and outcome of a large contemporary cohort of patients with incident non-valvular atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2015;4(1):e001486 doi: 10.1161/JAHA.114.001486.
4. Scherr D., et al. Incidence and predictors of left atrial thrombus prior to catheter ablation of atrial fibrillation 2009. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2009;20(4):379–84. doi: 10.1111/j.1540-8167.2008.01336.x.
5. Hart R.G., et al. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2007;146(12):857–867. doi: 10.7326/0003-4819-146-12-200706190-00007.
6. Явелов И.С., Окшина Е.Ю. Атеротромботический инсульт при неклапанной фибрилляции предсердий. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(35):78–81. doi: 10.14412/2074-2711-2019-35-78-81.
7. Yavelov I.S., Okshina E.Y. Atherothrombotic stroke in non-valvular atrial fibrillation. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(35):78–81. (In Russ.) doi: 10.14412/2074-2711-2019-35-78-81.
8. Roldán V., Marín F., Manzano-Fernández S., Gallego P., et al. The HAS-BLED score has better prediction accuracy for major bleeding than CHADS₂ or CHA₂DS₂-VASc scores in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(23):2199–204. doi: 10.1016/j.jacc.2013.08.1623.
9. Hylek E.M., Go A.S., Chang Y., Jensvold N.G., Henault L.E., Selby J.V., Singer D.E. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2003;349(11):1019–1026. doi: 10.1056/NEJMoa022913.
10. Camm A.J., Kirchhof P., Lip G.Y.H., et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation. The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace*. 2010;12(10):1360–1420. doi: 10.1093/europace/euq350.
11. Ruff C.T., et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2014;383(9921):955–962. doi: 10.1016/S0140-6736(13) 62343-0.
12. Romero J., Cao J.J., Garcia M.J. et al. Cardiac imaging for assessment of left atrial appendage stasis and thrombosis. *Nat Rev Cardiol*. 2014;11(8):470–480. doi: 10.1038/nrcardio.2014.77.
13. Hwang J.J., Chen J.J., Lin S.C., et al. Diagnostic accuracy of transesophageal echocardiography for detecting left atrial thrombi in patients with rheumatic heart disease having undergone mitral valve operations. *Am J Cardiol*. 1993;72(9):67781. doi: 10.1016/0002-9149(93) 90884-f.
14. Doukky R., Khandelwal A., Garcia-Sayan E. et al. External validation of a novel transthoracic echocardiographic tool in predicting left atrial appendage thrombus formation in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2013;14(9):876–881. doi: 10.1093/ehjci/jes313.

14. Chen J., Zhang H., Zhu D., Wang Y., et al. Cardiac MRI for detecting left atrial/left atrial appendage thrombus in patients with atrial fibrillation Meta-analysis and systematic review. *Herz*. 2019;44(5):390–397. doi: 10.1007/s00059-017-4676-9.
15. Kitkungvan D., Nabi F., Ghosn M.G., et al. Detection of LA and LAA Thrombus by CMR in Patients Referred for Pulmonary Vein Isolation. *JACC: Cardiovasc Imaging*. 2016;9(7):809–818. doi: 10.1016/j.jcmg.2015.11.029.
16. Jun Gu, Wei Hu, Xu Liu. The Value of Magnetic Resonance Imaging in Catheter Ablation of Atrial Fibrillation. *Clin Cardiol*. 2015;38(3):190–194. doi: 10.1002/clc.22360.
17. Frenkel D., D'Amato S.A., Al-Kazaz M., et al. Prevalence of left atrial thrombus detection by transesophageal echocardiography a comparison of continuous non – vitamin K antagonist oral anticoagulant versus warfarin therapy in patients undergoing catheter ablation for atrial fibrillation. *JACC: Clin Electrophysiol*. 2016;2(3):295–303. doi: 10.1016/j.jacep.2016.01.004.
18. Malik R., Alyeshmerni D.M., Wang Z., et al. Prevalence and predictors of left atrial thrombus in patients with atrial fibrillation: is transesophageal echocardiography necessary before cardioversion? *Cardiovasc Revasc Med*. 2015;16(1):12–14. doi: 10.1016/j.carrev.2014.12.009.
19. Yu-Yang Chen, Qi Liu, Li Liu, et al. Effect of metabolic syndrome on risk stratification for left atrial or left atrial appendage thrombus formation in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Chin Med J (Engl)*. 2016;129(20):2395–2402. doi: 10.4103/0366-6999.191744.
20. Anselmino M., Garberoglio L., Gilia S., et al. Left atrial appendage thrombi relate to easily accessible clinical parameters in patients undergoing atrial fibrillation transcatheter ablation: A multicenter study. *Int J Cardiol*. 2017;241:218–222. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.04.014.
21. Reers S., Agdirlioglu T., Kellner M., et al. Incidence of left atrial abnormalities under treatment with dabigatran, rivaroxaban, and vitamin K antagonists. *Eur J Med Res*. 2016;21(1):41. doi: 10.1186/s40001-016-0235-8.
22. Sugiura E., Nakamura M., Ito M. Clinical features of patients with left atrial thrombus undergoing anticoagulant therapy. *J Interv Card Electrophysiol*. 2012;34(1):59–63. doi: 10.1007/s10840-011-9633-6.
23. Bernhardt P., Schmidt H., Hammerstingl C., et al. Fate of left atrial thrombi in patients with atrial fibrillation determined by transesophageal echocardiography and cerebral magnetic resonance imaging. *Am J Cardiol*. 2004;94(6):801–804. doi: 10.1016/j.amjcard.2004.06.010.
24. Bernhardt P., Schmidt H., Hammerstingl C., et al. Atrial Thrombi – A Prospective Follow-up Study over 3 Years with Transesophageal Echocardiography and Cranial Magnetic Resonance Imaging. *Echocardiography*. 2006;23(5):388–394. doi: 10.1111/j.1540-8175.2006.00225.x.
25. Doukky R., Garcia-Saya E., Patel M., et al. Impact of diastolic function parameters on the risk for left atrial appendage thrombus in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a prospective study. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016;29(6):545–553. doi: 10.1016/j.echo.2016.01.014.
26. Boyd A.C., McKay T., Nasibi S. et al. Left ventricular mass predicts left atrial appendage thrombus in persistent atrial fibrillation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2013;14(3):269–75. doi: 10.1093/ehjci/jes153.
27. Wysokinski W.E., Ammash N., Sobande F., et al. Predicting left atrial thrombi in atrial fibrillation. *Am Heart J*. 2010;159(4):665–671. doi: 10.1016/j.ahj.2009.12.043.
28. Milhem A., Ingrand P., Tréguer F., et al. Exclusion of Intra-Atrial Thrombus Diagnosis Using D-Dimer Assay Before Catheter Ablation of Atrial Fibrillation. *JACC: Clin Electrophysiol*. 2019;5(2):223–230. doi: 10.1016/j.jacep.2018.09.009.
29. Ya Suo, Yue Zhang, Yuanyuan Wang, et al. Renin-angiotensin system inhibition is associated with reduced risk of left atrial appendage thrombosis formation in patients with atrial fibrillation. *Cardiol J*. 2018;25(5):611–620. doi: 10.5603/CJ.a2017.0112.
30. Provdikncia R., Fernandes A., Paiva L., Faustino A., et al. Decreased glomerular filtration rate and markers of left atrial stasis in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Cardiology*. 2013;124(1):3–10. doi: 10.1159/000345434.
31. Sikorska A., Baran J., Pilichowska-Paszkieta E., et al. Risk of left atrial appendage thrombus in patients scheduled for ablation for atrial fibrillation: beyond the CHA2DS2VASc score. *Pol Arch Med Wewn*. 2015;125(12):921–928. doi: 10.20452/pamw.3213.
32. Kaplon-Cieslicka A., Budnik M., Gawatko M., et al. Atrial fibrillation type and renal dysfunction as important predictors of left atrial thrombus. *Heart*. 2019;0:1–6. doi: 10.1136/heartjnl-2018-314492.
33. Gunawardene M.A., Dickow J., Schaeffer B.N. et al. Risk stratification of patients with left atrial appendage thrombus prior to catheter ablation of atrial fibrillation: An approach towards an individualized use of transesophageal echocardiography. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2017;28(10):1127–1136. doi: 10.1111/jce.13279.
34. Ochiuni Y., Kagawa E., Kato M., et al. Usefulness of brain natriuretic peptide for predicting left atrial appendage thrombus in patients with unantico-

- agulated nonvalvular persistent atrial fibrillation. *J Arrhythm*. 2015;31(5):307–312. doi: 10.1016/j.joa.2015.04.002.
35. Huang J., Wu S.L., Xue Y.M., Fei H.W., Lin Q.W., et al. Association of CHADS2 and CHA2DS2-VASc Scores with Left Atrial Thrombus with Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Single Center Based Retrospective Study in a Cohort of 2695 Chinese Subject. *Biomed Res Int*. 2017;2017:6839589. doi: 10.1155/2017/6839589.
 36. Yumei X., Jun H., Shulin W. GW24-e3109 correlation of CHADS2 and CHA2DS2-VASc scores with left atrial thrombus in Chinese patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Heart*. 2013;99: A186. doi: 10.1136/heartjnl-2013-304613.519.
 37. Zoppo F., Brandolino G., Berton A. et al. Predictors of left atrium appendage clot detection despite on-target warfarin prevention for atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol*. 2012;35(2):151–158. doi: 10.1007/s10840-012-9707-0.
 38. Inoue K., Suna S., Iwakura K., Oka T., Masuda M., et al. Outcomes for atrial fibrillation patients with silent left atrial thrombi detected by transesophageal echocardiography. *Am J Cardiol*. 2017;120(6):940–946. doi: 10.1016/j.amjcard.2017.06.022.
 39. Stoddard M.F., Singh P., Dawn B. et al. Left atrial thrombus predicts transient ischemic attack in patients with atrial fibrillation. *Am Heart J*. 2003;145(4):676–682. doi: 10.1067/mhj.2003.91.
 40. Kawabata M., Goya M., Sasaki T., Maeda S., et al. Left atrial appendage thrombi formation in Japanese non-valvular atrial fibrillation patients during anticoagulation therapy – Warfarin vs. Direct Oral Anticoagulants. *Circ J*. 2017;81(5):645–651. doi: 10.1253/circj.CJ-16-1089.
 41. Fu Y., Li K., Yang X. ABO blood groups: a risk factor for left atrial and left atrial appendage thrombogenic milieu in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Thromb Res*. 2017;156:45–50. doi: 10.1016/j.thromres.2017.05.018.
 42. Yalcin M., Mustafa Aparci, Omer Uz, Zafer Isilak, et al. Neutrophil-Lymphocyte ratio may predict left atrial thrombus in patients with nonvalvular atrial. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2015;21(2):166–171. doi: 10.1177/1076029613503398.
 43. Kaya A., Tukkan C., Alper A.T., et al. Increased levels of red cell distribution width is correlated with presence of left atrial stasis in patients with non-valvular atrial fibrillation. *North Clin Istanbul*. 2017;4(1):66–72. doi: 10.14744/nci.2017.72324.
 44. Ulu S.M., Akcib O., Ahsena A., et al. Mean platelet volume, in predicting severity of mitral regurgitation and left atrial appendage thrombosis. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2014;25(2):119–124. doi: 10.1097/MBC.0b013e328364c453.
 45. Providência R., Ferreira M.J., Gonçalves L., et al. Mean corpuscular volume and red cell distribution width as predictors of left atrial stasis in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Am J Cardiovasc Dis*. 2013;3(2):91–102. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23785587/>
 46. Pant R., M. Patel, Garcia-Sayan E., et al. Impact of B-type natriuretic peptide level on the risk of left atrial appendage thrombus in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a prospective study. *Cardiovasc Ultrasound*. 2016;(14):4. doi: 10.1186/s12947-016-0047-6.
 47. Doukky R., Nagarajan V., Demopoulos A., et al. B-type natriuretic peptide predicts left atrial appendage thrombus in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Echocardiography*. 2013;30(8):889–895. doi: 10.1111/echo.12169.
 48. Ochiuni Y., Kagawa E., Kato M., et al. Usefulness of brain natriuretic peptide for predicting left atrial appendage thrombus in patients with unanticoagulated nonvalvular persistent atrial fibrillation. *J Arrhythm*. 2015;31(5):307–312. doi: 10.1016/j.joa.2015.04.002.
 49. Ayrala S., Kumar S., O'Sullivan D.M., et al. Echocardiographic predictors of left atrial appendage thrombus formation. *J Am Soc Echocardiogr*. 2011;24(5):499–505. doi: 10.1016/j.echo.2011.02.010.
 50. Faustino A., Providência R., Barra S., et al. Which method of left atrium size quantification is the most accurate to recognize thromboembolic risk in patients with non-valvular atrial fibrillation? *Cardiovasc Ultrasound*. 2014;(12):28. doi: 10.1186/1476-7120-12-28.
 51. Yao Y., Shang M.-s., Gao L.-J., et al. Elevated homocysteine increases the risk of left atrial/left atrial appendage thrombus in non-valvular atrial fibrillation with low CHA2DS2-VASc score. *Europace*. 2018;20(7):1093–1098. doi: 10.1093/europace/eux189.
 52. Xia W., Wang Y., Duan T., et al. Asymmetric dimethylarginine predicts left atrial appendage thrombus in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Thromb Res*. 2015;136(6):1156–1159. doi: 10.1016/j.thromres.2015.10.021.
 53. Ri-Bo Tang, Jian-Zeng Dong, Xian-Liang Yan, et al. Serum uric acid and risk of left atrial thrombus in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Can J Cardiol*. 2014;30(11):1415–1421. doi: 10.1016/j.cjca.2014.06.009.
 54. Somló M., Tomcsányi J., Nagy E., et al. D-dimer determination as a screening tool to exclude atrial thrombi in atrial fibrillation. *The American Journal of Cardiology*. 2003;92:47–49. doi: 10.1016/s0002-9149(03)00476-4.
 55. Sugiura S., Fujii E., Senga M., et al. Clinical features

- of patients with left atrial thrombus undergoing anticoagulant therapy. *Interv Card Electrophysiol.* 2012;34:59–63. doi: 10.1007/s10840-011-9633–6.
56. Pfluecke C., Tarnowski D., Plichta L., et al. Monocyte – platelet aggregates and CD11b expression as markers for thrombogenicity in atrial fibrillation. *Clin Res Cardiol.* 2016;105(4):314–322. doi: 10.1007/s00392-015-0922–4.
 57. Nishikii-Tachibana M., Murakoshi N., Seo Y., et al. Prevalence and Clinical Determinants of Left Atrial Appendage Thrombus in Patients with Atrial Fibrillation Prior to Pulmonary Vein Isolation. *Am J Cardiol.* 2015;116(9):1368–1373. doi: 10.1016/j.amjcard.2015.07.055.
 58. Wallace T.W., Atwater B.D., Daubert J.P., et al. Prevalence and Clinical Characteristics Associated With Left Atrial Appendage Thrombus in Fully Anticoagulated Patients Undergoing Catheter-Directed Atrial Fibrillation Ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2010;21(8):849–852. doi: 10.1111/j.1540-8167.2010.01729.x.
 59. Cohoon K.P., McBane R.D., et al. Relationship between body mass index and left atrial appendage thrombus in nonvalvular atrial fibrillation. *J Thromb Thrombolysis.* 2016;41(4):613–618. doi: 10.1007/s11239-015-1266–7.
 60. Kupczynska K., Michalski B.W., Miskowicz D., et al. Association between left atrial function assessed by speckle-tracking echocardiography and the presence of left atrial appendage thrombus in patients with atrial fibrillation. *Anatol J Cardiol.* 2017;18(1):15–22. doi: 10.14744/AnatolJCardiol.2017.7613.
 61. Niku A.D., Shiota T., Siegel R.J., et al. Prevalence and Resolution of Left Atrial Thrombus in Patients With Non-valvular Atrial Fibrillation and Flutter With Oral Anticoagulation. *Am J Cardiol.* 2019;123(1):63–68. doi: 10.1016/j.amjcard.2018.09.027.
 62. Lee W.C., Fang C.Y., Chen Y.L., Fang H.Y., Chen H.C., Liu W.H., Fu M., Chen M.C. Left Atrial or Left Atrial Appendage Thrombus Resolution After Adjustment of Oral Anticoagulant Treatment. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2019;28(1):90–96. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.09.015.
 63. Harada M., Koshikawa M., Motoike Y., et al. Left Atrial Appendage Thrombus Prior to Atrial Fibrillation Ablation in the Era of Direct Oral Anticoagulants. *Circ J.* 2018;82(11):2715–2721. doi: 10.1253/circj.CJ-18-0398.
 64. Niku A.D., Shiota T., Siegel R.J. et al. Prevalence and Resolution of Left Atrial Thrombus in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation and Flutter With Oral Anticoagulation. *Am J Cardiol.* 2019;123(1):63–68. doi: 10.1016/j.amjcard.2018.09.027.
 65. Liu F.Z., Liao H.T., Lin W.D., Xue Y.M., Zhan X.Z., Fang X.H., et al. Predictive effect of hyperuricemia on left atrial stasis in nonvalvular atrial fibrillation patients. *Int J Cardiol.* 2018;258:103–108. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.01.080.

Информация об авторах:

Заиграев Иван Андреевич, аспирант отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России Минздрава России; 101000, Россия, Москва, Петроверигский пер., д. 10; e-mail: Zaigraevivan2002@yandex.ru

Явелов Игорь Семенович, д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России Минздрава России; 101000, Россия, Москва, Петроверигский пер., д. 10; e-mail: yavelov@yahoo.com

Information about the authors

Ivan A. Zaigraev, Postgraduate student at the Department of Clinical Cardiology and Molecular Genetics, Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center for Preventive Medicine» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 10, Petroverigskiy lane, Moscow, 101000, Russia; e-mail: Zaigraevivan2002@yandex.ru

Igor S. Yavelov, Dr. of Sci. (Med), Leading Researcher of the Department of Clinical Cardiology and Molecular Genetics, Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center for Preventive Medicine» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 10, Petroverigskiy lane, Moscow, 101000, Russia; e-mail: yavelov@yahoo.com



Оригинальная статья/Original article

Случай развития интрамуральной гематомы левого предсердия после проведения чрескожного коронарного вмешательства

Т.С. Сухинина[✉], ORCID: 0000-0002-5509-6623, e-mail: sukhinina.t@mail.ru

Р.М. Шахнович

Д.В. Певзнер

Т.Н. Веселова

Н.С. Жукова

И.Н. Меркулова

В.Н. Шитов

О.В. Стукалова

В.М. Миронов

С.К. Терновой

И.И. Староверов

Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии Министерства здравоохранения Российской Федерации; 121552, Москва, 3-я Черепковская ул., д. 15А

Резюме

Интрамуральная гематома левого предсердия (ИГЛП) – редко встречающееся осложнение вмешательств на сердце. В статье рассматриваются механизмы формирования этой патологии. Представлен случай развития ИГЛП после проведения чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ). По окончании процедуры больной пожаловался на интенсивные боли в груди. При проведении ЭхоКГ выявлена ИГЛП, занимающая большую часть полости левого предсердия (ЛП). Несмотря на компрессию левой нижней легочной вены и симптомы острой сердечной недостаточности, была выбрана консервативная тактика ведения, проводилось успешное симптоматическое лечение. Учитывая недавнее ЧКВ, двойная дезагрегантная терапия не прерывалась. ИГЛП постепенно уменьшалась в размерах. Через пять недель от начала заболевания пациент был выписан из стационара, через девять месяцев наблюдался практически полный лизис ИГЛП. Раздел обсуждения посвящен вопросам диагностики, выбора лечебной тактики, целесообразности проведения хирургического лечения и отмены антитромботической терапии.

Ключевые слова: интрамуральная гематома левого предсердия, диссекция левого предсердия, образование левого предсердия, чрескожное коронарное вмешательство, осложнение.

Для цитирования: Сухинина Т.С., Шахнович Р.М., Певзнер Д.В., Веселова Т.Н., Жукова Н.С., Меркулова И.Н., Шитов В.Н., Стукалова О.В., Миронов В.М., Терновой С.К., Староверов И.И. Случай развития интрамуральной гематомы левого предсердия после проведения чрескожного коронарного вмешательства. *Атеротромбоз*. 2019;(2):80-92. doi: 10.21518/2307-1109-2019-2-80-92

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Case of left atrium Intramural hematoma after percutaneous coronary intervention

Tat'yana S. Sukhinina[✉], ORCID: 0000-0002-5509-6623, e-mail: sukhinina.t@mail.ru

Roman M. Shakhnovich

Dmitriy V. Pevzner

Tat'yana N. Veselova

Natal'ya S. Zhukova

Irina N. Merkulova

Viktor N. Shitov

Ol'ga V. Stukalova

Vsevolod M. Mironov

Sergey K. Ternovoy³

Igor' I. Staroverov

National medical research center of cardiology; 15A, 3rd Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia

Abstract

Left atrial Intramural hematoma (LAIH) is rare complication cardiac invasive procedures. The article analyses the mechanism of formation of this pathology. The case of the LAIH after percutaneous coronary intervention (PCI) is presented. The patient complained of intensive chest pain. When performing ECHO, LAIH was found. LAIH occupied a large part of the cavity left atrium. The conservative supervision of the patient was chosen despite the compression of the left inferior pulmonary vein and symptoms of the acute heart failure. The successful symptomatic treatment was conducted. Taking into consideration the recent PCI dual antiplatelet therapy was not interrupted. LAIH gradually regressed. Five weeks after the disease began, the patient was discharged from the hospital. Nine months after almost full lysis of LAIH was observed. The discussion section is devoted to the issues of diagnosis, the choice of medical tactics, the necessity of surgical treatment and the stop of antitrombotic treatment.

Keywords: left atrial Intramural hematoma, left atrial dissection, left atrial mass, percutaneous coronary intervention, complication

For citation: Sukhinina T.S., Shakhnovich R.M., Pevzner D.V., Veselova T.N., Zhukova N.S., Merkulova I.N., Shitov V.N., Stukalova O.V., Mironov V.M., Ternovoy S.K., Staroverov I.I. Case of left atrium Intramural hematoma after percutaneous coronary intervention. *Atherotromboz = Atherothrombosis*. 2019;(2):80-92. (In Russ.) doi: 10.21518/2307-1109-2019-2-80-92

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

ВВЕДЕНИЕ

ИГЛП представляет собой заполненное кровью образование между эндокардом и миокардом или эпикардом, не сообщающееся с истинной полостью ЛП, в основе развития которого лежит диссекция ЛП (рис. 3Б) [1]. Это редко встречающаяся патология, развивающаяся спонтанно или вследствие вмешательства на сердце. ИГЛП больших размеров может приводить к фатальным осложнениям за счет компрессии легочных вен, обтурации просвета митрального клапана (МК), сопровождающихся критическим снижением сердечного выброса. Как правило, ИГЛП развивается при операции на открытом сердце или малоинвазивном вмешательстве за счет диссекции ЛП [1]. Чаще всего диссекция ЛП с развитием ИГЛП или без нее формируется после операций на МК за счет повреждения области кольца МК, приводящего к отслойке эндокарда ЛП от миокарда или эпикарда вдоль заднего отдела кольца МК [1–4]. Операции на МК в 0,16–0,84% случаев осложняются развитием диссекции ЛП [3–6]. В 80% случаев диссекция ЛП происходит вдоль задней стенки, что объясняют анатомическими особенностями клапанного аппарата левого атриовентрикулярного (АВ) отверстия [1]. Задняя створка МК прикрепляется к кольцу МК в основном за счет мышечной ткани, фиброзных волокон мало, или они полностью

отсутствуют, поэтому эта область легче травмируется. Соединение передней створки с кольцом МК содержит фиброзные волокна и является более жестким. Кроме того, основание задней створки чаще кальцифицируется, что также способствует развитию этого осложнения. Реже образование диссекции ЛП и ИГЛП наблюдается за счет повреждения его стенки в других областях [1]. К развитию этого осложнения могут приводить операции удаления опухоли сердца, аневризмэктомия левого желудочка (ЛЖ), коронарошунтография, операции на аортальном клапане, ЧКВ, проведение радиочастотной катетерной абляции (РЧА), канюляция легочных вен [1, 7]. Анатомическая близость огибающей артерии (ОА) и коронарного синуса к задней стенке ЛП создает предпосылки для развития диссекции ЛП при малоинвазивных операциях [1]. В патогенезе диссекции ЛП существенную роль отводят высокоскоростному потоку крови из выносящего тракта или полости левого желудочка, способствующему разделению тканей ЛП при наличии повреждения в области МК [1, 8]. Появление диссекции ЛП почти всегда ведет к развитию гематомы в стенке ЛП, или, иными словами, ИГЛП [1]. Тем не менее некоторые авторы описывают ИГЛП как самостоятельную патологию, не связанную с диссекцией ЛП, обусловленную интрамуральным

кровотечением без потока крови под давлением [9, 10]. Например, в работе А. Jothidasan и соавт. представлен случай развития ИГЛП после ЧКВ. Авторы считают, что при появлении ИГЛП после ЧКВ, травмы грудной клетки или спонтанно диссекции ЛП не происходит, так как отсутствует высокоскоростной поток крови, расслаивающий стенку ЛП [10]. Однако в большинстве работ и обзорных статьях, посвященных диссекции ЛП, развитие ИГЛП всегда связывают с диссекцией ЛП независимо от механизма образования гематомы, в том числе и при появлении ИГЛП после ЧКВ [1, 11]. Эти нюансы в терминологии привели к существенным различиям в частоте встречаемости ИГЛП у разных авторов.

В литературе описаны также отдельные случаи развития интрамуральной гематомы правого предсердия, но они наблюдаются значительно реже [12–14].

Кроме оперативных вмешательств, к появлению ИГЛП могут приводить травмы грудной клетки [2, 12], проведение чреспищеводной эхокардиографии (ЧП-ЭхоКГ) [15]. К факторам риска развития ИГЛП относят коллагеновые сосудистые заболевания, использование стероидов [16], прием антикоагулянтов, многокомпонентной анти тромботической терапии [1]. Известны случаи образования спонтанной диссекции ЛП и ИГЛП [1] на фоне амилоидоза сердца, терапии варфарином, когда был превышен уровень МНО выше референсных значений [8, 17, 18], острого инфаркта миокарда без проведения ЧКВ [2, 19], массивного кальциноза кольца МК [20, 21], инфекционного эндокардита [1]. При массивном кальцинозе кольца МК к формированию диссекции ЛП ведет инфекция и некроз заднего отдела кольца МК [1]. В ряде случаев спонтанная ИГЛП развивалась у людей без каких-либо специфических заболеваний сердца, соединительной ткани и при отсутствии провоцирующих факторов [22, 23].

Клинические проявления зависят от размеров ИГЛП, скорости ее развития, облитерации

полости ЛП и сопутствующих нарушений гемодинамики. ИГЛП может протекать бессимптомно и выявляться случайно при плановом обследовании [1, 24]. Наиболее частые симптомы заболевания – одышка, боль в груди, тахикардия. Нередко наблюдаются явления левожелудочковой недостаточности, иногда с развитием отека легких, могут развиваться артериальная гипотония, нарушения ритма и проводимости сердца – фибрилляция предсердий, синусовая брадикардия, асистолия. Некоторые случаи ИГЛП сопровождались развитием кардиогенного шока, клинической смертью [1, 15]. Описано появление дисфагии, обусловленной диссекцией ЛП [1]. Симптомы недостаточности кровообращения и гемодинамическая нестабильность обусловлены сдавлением легочных вен, появлением препятствия току крови через левое АВ-отверстие и снижением сердечного выброса [1].

Диагноз ИГЛП устанавливают с помощью визуализирующих методик ЭхоКГ, ЧП-ЭхоКГ, МСКТ с контрастированием, МРТ. В некоторых случаях при проведении МРТ для уточнения диагноза необходимо контрастирование гадолинием [1, 10, 25].

Для лечения таких больных используются различные подходы. В ряде случаев выполняют оперативное лечение, в других – успешно наблюдают консервативно, проводя симптоматическую терапию [1, 15, 24, 26]. В статье представлен опыт консервативного ведения больного с ИГЛП, развившейся после ЧКВ.

Клинический случай

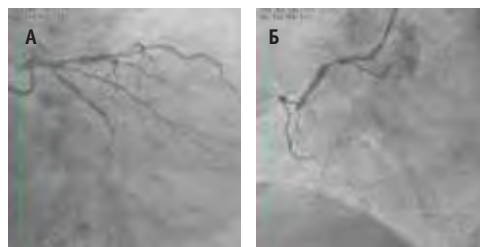
Больной К. 76 лет поступил в ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ с типичной клинической картиной стенокардии III–IV функционального класса (ф.к.).

Из анамнеза известно, что пациент длительное время страдал артериальной гипертензией, сахарным диабетом, 20 лет назад перенес острое нарушение мозгового кровообращения (НМК) по ишемическому типу. Пятнадцать лет

назад без предшествующего коронарного анамнеза развился инфаркт миокарда нижней локализации, после которого у больного сохранялись приступы стенокардии на уровне II–III ф.к. Неоднократно госпитализировался по этому поводу. Шесть лет назад проводилась коронароангиография, было выявлено многососудистое поражение коронарного русла. Планировалась операция коронарного шунтирования, которая не была проведена из-за сопутствующей патологии, хронического лимфолейкоза и перенесенного НМК. Хронический лимфолейкоз был обнаружен в ходе предоперационного обследования. Больной консультирован гематологом, какой-либо специфической терапии рекомендовано не было. На фоне антиангинальной терапии биспрололом, изосорбид-мононитратом в пролонгированной форме, аторвастатином, ацетилсалициловой кислотой в течение нескольких лет чувствовал себя относительно удовлетворительно, сохранялись редкие приступы стенокардии напряжения I–II ф.к. За два месяца до госпитализации приступы стенокардии участились, снизилась толерантность к физическим нагрузкам, появились ангинозные приступы в покое. Для лечения и решения вопроса о реваскуляризации миокарда больной был госпитализирован в ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ.

При поступлении на момент осмотра жалоб больной не предъявлял. При проведении физического обследования каких-либо особенностей не выявлено. На ЭКГ регистрировался синусовый ритм с частотой сердечных сокращений 53 удара в минуту, патологические зубцы Q во II, III, aVF. По данным ЭхоКГ: ФВ – 55%, выявлена зона нарушенной локальной сократимости миокарда левого желудочка нижне-задней локализации, обусловленная перенесенным инфарктом миокарда (ИМ), умеренная легочная гипертензия (систолическое давление легочной артерии (СДЛА) – 40 мм рт. ст.). Значимой патологии клапанного аппарата не наблюдалось.

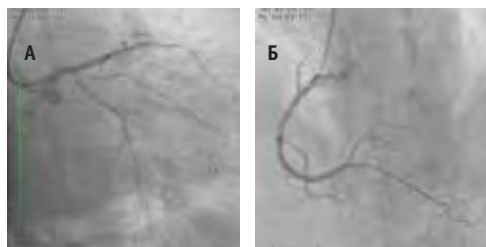
РИСУНОК 1. Данные коронароангиографии
FIGURE 1. Coronary angiography data



А. Левая коронарная артерия. Б. Правая коронарная артерия

Была выполнена коронароангиография. Выявлены: 70%-ный стеноз ствола левой коронарной артерии (ЛКА) в терминальном отделе; протяженный 70%-ный стеноз проксимального сегмента передней нисходящей артерии (ПНА), окклюзия ПНА в среднем сегменте со слабым заполнением постокклюзионных отделов по внутрисистемным коллатералям; 95%-ный стеноз в устье диагональной артерии; 80%-ный устьевой стеноз огибающей артерии (ОА); окклюзии первой и второй артерий тупого края; 70%-ный устьевой стеноз интрамедиарной артерии; протяженный 90%-ный стеноз правой коронарной артерии (ПКА) в проксимальном сегменте и окклюзия ПКА в среднем сегменте с заполнением постокклюзионных отделов по межсистемным коллатералям (рис. 1). Рассчитанный SYNTAX Score I составил 49,5 балла, что говорило о необходимости проведения операции коронарного шунтирования. Однако риск неблагоприятных событий, рассчитанный по шкале SYNTAX Score II, оказался примерно одинаковым для ЧКВ (39,0 балла) и коронарошунтографии (38,5 балла). Консилиум кардиохирургов и кардиологов принял решение воздержаться от оперативного лечения в связи с сопутствующим хроническим лимфолейкозом и перенесенным НМК. На фоне максимально возможной антиангинальной терапии,

РИСУНОК 2. Результат ЧКВ
FIGURE 2. PCI result



А. Левая коронарная артерия. Б. Правая коронарная артерия

включающей пролонгированные нитраты и антагонисты кальция, у больного сохранялись приступы стенокардии III–IV ф.к. Выполнено ЧКВ со стентированием ПКА тремя стентами, выделяющими лекарство, ствола ЛКА, проксимального и среднего сегментов ПНА двумя стентами, выделяющими лекарство. Проводилось kissing-баллонирование ствола ЛКА, ПНА, ОА. Во время проведения процедуры осложнений не наблюдалось, был достигнут хороший ангиографический результат (рис. 2).

В момент перевода из рентгеноперационной в палату реанимации и интенсивной терапии (ПРИТ) у больного появились интенсивные боли за грудиной. На ЭКГ ишемической динамики не было, ритм синусовый с ЧСС 60 уд/мин. АД – 150/90 мм рт. ст., явлений недостаточности кровообращения не наблюдалось. Болевой синдром купирован внутривенным введением морфина. При проведении экстренной ЭхоКГ обнаружено неомогенное округлое образование в ЛП, заполняющее большую часть его полости, не обтурирующее отверстие МК (рис. 3Б), СДЛА – 40 мм рт. ст. Правые отделы не расширены, нижняя полая вена полностью спадалась на вдохе.

Для уточнения характера образования, его связи со структурами сердца выполнено ЧП-ЭхоКГ. Визуализировано округлое

РИСУНОК 3. ЭхоКГ. Апикальная четырехкамерная позиция
FIGURE 3. Echocardiography. Apical four-chamber view



А. При поступлении, до ЧКВ. ЛЖ – левый желудочек, полость левого предсердия (ЛП) – гипозоногенна, свободна от дополнительных образований. Б. После проведения ЧКВ в полости ЛП визуализируется гиперэхогенное образование (ИГЛП), занимающее большую часть полости ЛП, стрелкой указан гипозоногенный остаточный просвет полости ЛП

РИСУНОК 4. ЧП-ЭхоКГ
FIGURE 4. Transesophageal echocardiography

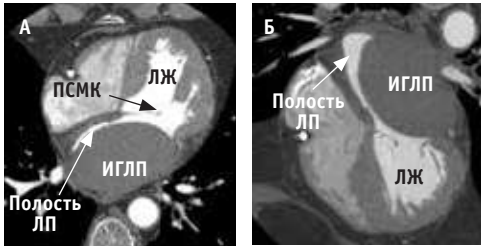


В полости ЛП лоцируется неоднородное гиперэхогенное образование (ИГЛП), занимающее большую часть его полости, правой стрелкой показана гипозоногенная остаточная полость ЛП

неомогенное образование в полости левого предсердия без признаков флотации (рис. 4).

Была заподозрена гематома ЛП, ассоциированная с эндоваскулярным вмешательством. Для верификации диагноза проведена МСКТ сердца с контрастированием. На КТ-изображениях в полости ЛЖ определяется мягкотканная гомогенная структура размерами

РИСУНОК 5. МСКТ в первые сутки заболевания
FIGURE 5. Multi-layer spiral CT on the first day of the disease



А. Поперечный томографический срез сердца.
 Б. Реконструкция четырехкамерной проекции сердца по длинной оси. В полости ЛП видна гигантская ИГЛП. Стрелками показана остаточная полость ЛП и передняя створка МК (ПСМК)

5,3 x 8,0 x 6,2 см, повышенной рентгеновской плотности (75–80 НУ), прилежащая к наружной стенке ЛЖ на всем ее протяжении, выражено компримирующая полость ЛП, а также левая нижняя легочная вена (рис. 5), вероятнее всего, ИГЛП. После контрастного усиления накопления контрастного препарата данной структурой не определяются.

Консилиумом кардиологов и кардиохирургов принято решение о консервативной тактике ведения. Проводилось динамическое наблюдение, контроль ЭхоКГ каждые 2 часа, мониторинг параметров гемодинамики. Учитывая проведенное ЧКВ, продолжена двойная антиагрегантная терапия (ацетилсалициловой кислотой и клопидогрелом), терапия ингибиторами АПФ, бета-блокаторами, статинами. В связи с тенденцией к повышению АД проводилась инфузионная терапия нитроглицерином. По результатам повторных ЭхоКГ увеличения размеров гематомы и признаков обструкции левого АВ-отверстия не выявлено, АД оставалось в пределах 105–115/70–75 мм рт. ст., ЧСС – 60–72 уд./мин. Клинически значимого снижения показателей «красной крови» не наблюдалось, уровень гемоглобина во время госпитализации колебался в пределах 16,4–12,4

г/дл, эритроциты – 5,53–4,21 x 10¹²/л. На вторые сутки заболевания (ИГЛП) появились признаки недостаточности кровообращения (НК): одышка, единичные влажные хрипы в нижних отделах легких, снижение сатурации кислорода до 90–92% при дыхании атмосферным воздухом, наблюдался отрицательный гидробаланс (800/200 мл). По данным рентгенологического исследования органов грудной клетки выявлен интерстициальный отек легких, следовое количество плеврального выпота. К терапии были присоединены петлевые диуретики, начиная с внутривенного введения лазикса с последующим переходом на пероральный фуросемид, спиронолактон. На 4-е сутки течение заболевания осложнилось двухсторонней внутрибольничной пневмонией, подтвержденной рентгенологически. Проводилась антибиотикотерапия меропенемом по 1,0 г 3 раза в сутки. На фоне терапии наблюдалось улучшение состояния. По данным повторных ЭхоКГ-исследований какой-либо динамики выявлено не было. На 8-й день болезни пациент был переведен из ПРИТ в палату отделения. Была начата активизация больного, в том числе занятия лечебной физкультурой.

На 14-й день болезни выполнено МРТ сердца. В полости левого предсердия визуализировалась дополнительная структура с четкими ровными контурами размерами 8,3 x 5,4 x 5,0 см, характеристики МР-сигнала которой (повышение интенсивности МР-сигнала на T1-взвешенных изображениях, неоднородность на кино-МРТ) соответствовали гематоме в подострой/хронической стадии. Вышеописанная структура занимала почти всю полость предсердия, остаточная свободная полость толщиной 5–10 мм определялась вдоль верхних отделов МПП и верхней стенки. При кино-МРТ структура была практически неподвижна, достигала уровня прикрепления створок митрального клапана (ближе к задней створке), не нарушая их работу, приводила к компрессии левой нижней легочной

вены. Правое предсердие и желудочки были не расширены (рис. 6). Размеры гематомы незначительно уменьшились по сравнению с данными МСКТ на 2-й день болезни.

На фоне проводимой терапии явления НК полностью регрессировали. В связи со склонностью к артериальной гипотонии на 17-й день заболевания диуретики были отменены, продолжена терапия периндоприлом 2,5 мг, бисопрололом 2,5 мг, аторвастатином, двойная дезагрегантная терапия. Нарастания явлений НК при этом не наблюдалось.

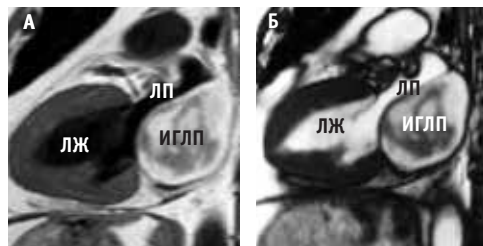
При контрольной МСКТ сердца с контрастированием, проведенной на 19-е сутки заболевания, сохранялся почти прежний размер интрамуральной гематомы ЛП (до 5,1 x 8,0 см x 5,3 см), однако отмечалось уменьшение компрессии легочных вен, инфильтративные изменения легких полностью регрессировали.

На 21-е сутки заболевания развился пароксизм трепетания предсердий правильной формы 2:1 с ЧСС 130 уд./мин., сопровождающийся слабостью, снижением АД до 70/50 мм рт. ст., дефицитом пульса 30 уд./мин. Синусовый ритм был экстренно восстановлен электроимпульсной терапией. В связи с наличием ИГЛП, двойной дезагрегантной терапией, отсутствием фибрилляции и трепетания предсердий в анамнезе от назначения антикоагулянтной и антиаритмической терапии решено было воздержаться. В дальнейшем нарушения ритма сердца не рецидивировали, состояние больного оставалось стабильным, явления НК не нарастали.

Через пять недель от начала заболевания пациент был выписан из стационара. По данным ЭхоКГ перед выпиской наблюдалось некоторое уменьшение ИГЛП в размерах (рис. 7).

После выписки больной чувствовал себя хорошо, продолжал принимать терапию ацетилсалициловой кислотой 100 мг, клопидогрелом 75 мг, аторвастатином 40 мг, бисопрололом 1,25 мг, периндоприлом 2 мг, метформинном 1700 мг/сут. Приступов стенокардии не было.

РИСУНОК 6. МРТ, двухкамерная длинная ось ЛЖ
FIGURE 6. MRI, two-chamber long axis of the left ventricle



А. T1-взвешенное изображение. Б. Кино-МРТ

РИСУНОК 7. ЭхоКГ перед выпиской из стационара
FIGURE 7. Echocardiography before discharge from the hospital. LAIN is located in the LA cavity



В полости ЛП лоцируется ИГЛП

Проводилось амбулаторное наблюдение за пациентом, повторные ЭхоКГ, МСКТ сердца. Через 4,5 месяца от начала заболевания наблюдался существенный регресс ИГЛП по данным ЭхоКГ (рис. 8) и МСКТ (рис. 9).

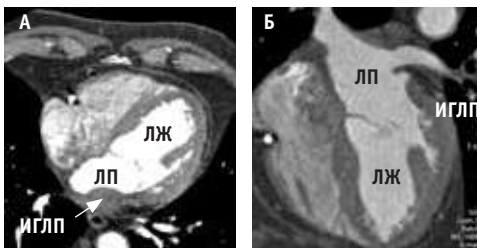
Через 9 месяцев у пациента возобновились приступы стенокардии. Он был повторно госпитализирован в ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ. Проводилась коронароангиография. Ранее установленные стенты в стволе ЛКА и ПНА были проходимы, без признаков

РИСУНОК 8. ЭхоКГ через 4,5 месяца
FIGURE 8. Echocardiography after 4.5 months



В полости ЛП справа видна остаточная ИГЛП

РИСУНОК 9. Повторная компьютерная томография сердца через 4,5 месяца от начала заболевания
FIGURE 9. Repeated heart CT-scan 4.5 months after onset of the disease

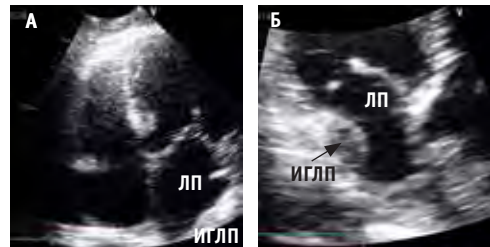


А. Поперечный томографический срез сердца.
 Б. Реконструкция четырехкамерной проекции сердца по длинной оси. Стрелкой показана небольшая остаточная ИГЛП

рестеноза, наблюдался 90–95%-ный стеноз в устье ОА и окклюзия ПКА. Было выполнено стентирование ОА двумя стентами, выделяющими лекарство. Процедура прошла без осложнений. При проведении ЭхоКГ во время госпитализации визуализировалась ИГЛП небольших размеров (рис. 10).

После выписки больной чувствует себя хорошо. Через 3,5 года после первого ЧКВ и развития

РИСУНОК 10. ЭхоКГ через девять месяцев
FIGURE 10. Echocardiography after nine months



А. Апикальная четырехкамерная позиция. Б. Апикальная двухкамерная позиция. Стрелкой показана гиперэхогенная остаточная ИГЛП

ИГЛП приступы стенокардии не рецидивировали, явлений НК нет.

ОБСУЖДЕНИЕ

Неспецифичность клинической картины и редкая встречаемость диссекции ЛП и ИГЛП создает определенные трудности для диагностики этого заболевания. Время появления первых симптомов и срок постановки диагноза варьирует от немедленного – во время операции, приведшей к развитию этого осложнения, до 20 лет – после события, спровоцировавшего диссекцию ЛП [1]. Из анализа литературных данных очевидно, что диагноз ИГЛП в большинстве случаев не предполагается на основании клинических симптомов. Развитие признаков гемодинамической нестабильности, артериальной гипотонии после ЧКВ в первую очередь заставляет думать о возможном разрыве сосуда и гемоперикарде с тампонадой сердца [1]. В литературе описано несколько случаев развития ИГЛП после ЧКВ [1, 9, 11, 27–29]. Так, например, у пациента 65 лет проведение процедуры сопровождалось появлением экстравазата. Через несколько минут наблюдалась гемодинамическая нестабильность с падением артериального давления, можно было предполагать тампонаду сердца. Однако при проведении ЭхоКГ была выявлена ИГЛП, расхождения

листочков перикарда не наблюдалось [29]. У другого больного с ИГЛП после ЧКВ первым симптомом этого осложнения был внезапно развившийся после процедуры отек легких, который купировали в/в введением диуретиков. Позже в ПРИТ у больного наблюдалась асистолия. Он был успешно реанимирован, переведен на ИВЛ и внутриаортальную баллонную контрапульсацию. После этого провели ЧП-ЭхоКГ, которая показала ИГЛП, облитерирующую всю полость ЛП и частично сдавливающую полость ПП. Пациент был успешно прооперирован [9]. В другом случае ИГЛП формировалась постепенно, в течение нескольких недель после ЧКВ, и проявлялась только кашлем. Диагноз был поставлен с помощью визуализирующих методик. Была выбрана успешная консервативная тактика ведения [27]. В литературе описан интересный случай развития спонтанной ИГЛП у больного с постоянной формой фибрилляции предсердий и МНО 7,0, которая проявлялась болями в груди с иррадиацией в спину. При поступлении в стационар ситуация была расценена как острый аортальный синдром. правильный диагноз установили после проведения МСКТ [7].

Таким образом, ведущую роль в диагностике ИГЛП играют визуализирующие методики, прежде всего ЭхоКГ, за счет доступности и возможности их выполнения у постели больного. Кроме того, трансторакальная ЭхоКГ удобна для динамического наблюдения за размерами образования и показателями гемодинамики. ЧП-ЭхоКГ позволяет уточнить диагноз у больных с плохим УЗ-окном, выполнить исследование во время операции. При ультразвуковой визуализации в полости ЛП выявляют образование дольчатой или кистозной структуры, связанное со стенкой ЛП [10, 26]. Дифференциальный диагноз следует проводить с миксомой, эхинококкозом, тромбом ЛП, внешней компрессией ЛП за счет неопластических процессов или перикардальных кист [7, 10]. Возможности ЭхоКГ и ЧП-ЭхоКГ ограничены с точки зрения характеристики

структуры и плотности выявленного образования [25, 30]. Предшествующее оперативное вмешательство, наличие данных ЭхоКГ до операции, как это было в представленном нами случае, позволяет заподозрить ИГЛП. При развитии спонтанной ИГЛП проводить дифференциальный диагноз значительно сложнее [7, 10]. МСКТ высокого разрешения с контрастным усилением помогает уточнить характер образования и поставить диагноз [7]. Однако наиболее точную характеристику анатомических и тканевых деталей дает МРТ, при этом в некоторых случаях (в том числе в нашем) достаточно выполнения исследования без введения контрастного препарата. В сложных ситуациях, особенно при необходимости дифференциации внутрипредсердной гематомы и опухоли предсердия, дополнительную информацию дает выполнение МРТ с гадолинием [10, 25]. Дифференциальный диагноз между ИГЛП и тромбозом полости ЛП в большинстве случаев не вызывает сомнений при проведении ЭхоКГ, поскольку ИГЛП выглядит как инкапсулированное образование. Тем не менее описаны случаи, когда по данным ЧП-ЭхоКГ отличить ИГЛП от тромба ЛП не представлялось возможным [25]. Диагноз ИГЛП был установлен с помощью МРТ. МСКТ в данной ситуации была менее информативна, чем МРТ. Выявленное при МСКТ образование по плотности имело 60 единиц Хаунсфилда, что могло соответствовать как тромботическим массам, так и крови [25]. МРТ обладает возможностью более точной тканевой характеристики выявленных образований.

Кроме того, МСКТ и МРТ при подозрении на острое внутрисердечное кровотоечение представляются более безопасными методиками, чем ЧП-ЭхоКГ [25].

В литературе представлены случаи спонтанной ИГЛП, когда правильный диагноз был поставлен только после успешного хирургического лечения по поводу образования ЛП [22, 23]. В одном из них решение о выполнении

хирургической операции было принято после проведения ЭхоКГ. Женщина 52 лет без предшествующего анамнеза кардиоторакальной хирургии и травмы груди была госпитализирована с прогрессирующей одышкой и болями в грудной клетке. При проведении рентгенологического исследования грудной клетки был выявлен венозный застой, а по данным ЭхоКГ – округлое, несколько подвижное образование, занимающее почти всю полость ЛП, и признаки легочной гипертензии. Предполагался диагноз опухоли или тромбоза ЛП. Была выполнена немедленная операция. Патогистологическое исследование выявило несвежую субэндокардиальную гематому с папиллярной эндотелиальной гиперплазией [22]. В другом случае больной со спонтанной ИГЛП до операции были выполнены все визуализирующие методики, включая МРТ с гадолинием. Однако наиболее вероятным представлялся диагноз опухоли сердца. Диагноз ИГЛП был поставлен только во время проведения оперативного лечения [23].

Четких, доказательно обоснованных рекомендаций по лечению диссекции ЛП и ИГЛП нет. Решения о необходимости проведения операции принимаются индивидуально. Согласно обзору литературы S. Fukuhara и соавторов 2015 года, большинство представленных больных с диссекцией ЛП подверглось хирургическому лечению [1]. Немедленная хирургическая коррекция показана всем пациентам с признаками гемодинамической нестабильности. Консервативную тактику ведения рекомендуют выбирать у больных со стабильной гемодинамикой, ламинарным потоком в легочных венах и отсутствием нарушений работы МК по данным ЭхоКГ и ЧП-ЭхоКГ [1]. В то же время в литературе представлено немало примеров успешного консервативного ведения со стабилизацией состояния и постепенным разрешением ИГЛП даже у больных с гемодинамическими нарушениями, в том числе и после проведения ЧКВ [29, 31]. Учитывая высокий риск операции

у коморбидного больного, двойную дезагрегантную терапию, мы тоже отказались от хирургического лечения, несмотря на сдавление левой нижней легочной вены и острую НК. Состояние пациента стабилизировалось на фоне консервативной терапии, ИГЛП регрессировала.

Большинство больных с ИГЛП нуждаются в антитромботической терапии по поводу ИБС, проведении ЧКВ, фибрилляции предсердий и т.д. Важным вопросом тактики ведения этих пациентов является целесообразность отмены антикоагулянтной и дезагрегантной терапии. В ряде случаев при консервативном ведении больных с ИГЛП антитромботическая терапия полностью отменялась на некоторое время, несмотря на проведенное только что ЧКВ (до 15 дней) [29]. У представленного пациента мы не прерывали двойную дезагрегантную терапию, и, несмотря на это, постепенно наблюдалось уменьшение ИГЛП в размерах. Однако при развитии пароксизма трепетания предсердий мы воздержались от назначения антикоагулянтов, учитывая необходимость продолжения дезагрегантной терапии.

На первый взгляд, больным с ИГЛП необходима отмена антикоагулянтов. При развитии интраоперационной диссекции ЛП, не сопровождающейся гемодинамической нестабильностью, рекомендуется консервативная лечебная тактика с прекращением терапии антикоагулянтами [1]. Тем не менее в литературе представлены примеры успешного консервативного ведения больных с ИГЛП, мерцательной аритмией и высоким риском тромбоземболических осложнений на фоне непрерывной терапии антикоагулянтами. D. Vruogger и соавторы в 2011 году описали случай образования ИГЛП после проведения операции на МК у 76-летней женщины с персистирующей фибрилляцией предсердий и ишемическим инсультом в анамнезе. Была выбрана консервативная тактика ведения. Через 24 часа после операции на МК начата терапия гепарином в/в с дальнейшим

переходом на варфарин [26]. Увеличения ИГЛП в размерах не наблюдалось, и через три месяца она полностью регрессировала. В 2016 году корейские врачи представили 51-летнюю больную с фибрилляцией предсердий и ИГЛП после РЧА устьев легочных вен. Пациентке была продолжена терапия дабигатраном в дозе 110 мг два раза в день. Через 8 дней гематома значительно уменьшилась в размерах, а к 50-му дню наблюдалось практически полное ее разрешение [31].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ИГЛП – редкая, но потенциально опасная патология, которая может привести к окклюзии полости ЛП с гемодинамической нестабильностью.

Рутинное использование ЧП-ЭхоКГ при проведении операций на клапанах сердца и ЭхоКГ в динамике при малоинвазивных вмешательствах позволяет вовремя поставить диагноз и не пропустить это осложнение у бессимптомных пациентов. Своевременная диагностика ИГЛП и оценка параметров гемодинамики дает возможность выбрать правильную лечебную тактику и во многих случаях избежать хирургического лечения. При стабильном состоянии больного и отсутствии увеличения размеров ИГЛП возможна консервативная тактика ведения.

Поступила / Received 18.10.2019

Отрецензирована / Review 07.11.2019

Принята в печать / Accepted 20.11.2019

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Fukuhara S., Dimitrova K.R., Geller Ch.M., Hoffman D.M., Tranbaugh R.F. Left atrial dissection: an almost unknown entity. *Interactive Cardio Vascular and Thoracic Surgery*. 2015;20(1):96–100. doi: 10.1093/icvts/ivu317.
2. Gallego P., Oliver J.M., González A., Domínguez F.J., Sanchez-Recalde A., Mesa J.M. Left atrial dissection: pathogenesis, clinical course, and transesophagealechocardiographic recognition. *J Am Soc Echocardiogr*. 2001;14(8):813–820. doi: 10.1067/mje.2001.113366.
3. Martínez-Selle's M., García-Fernandez M.A., Moreno M., Bermejo J., Delcán J.L. Echocardiographic features of left atrial dissection. *Eur J Echocardiogr*. 2000;1(2):147–150. doi: 10.1053/euje.2000.0020.
4. Stassano P., Musumeci A., Di Tommaso L., Pepino P. Left atrial dissection: a multifaceted complication. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2006;132(1):152–153. doi: 10.1016/j.jtcvs.2006.03.018.
5. Fernando R.J., Zhou E., Patel P.A., Garner C., Feinman J.W., Ha B. et al. Perioperative management of left atrial dissection after mitral valve repair: navigating the challenges and conundrums with a rare complication. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2019;33(7):2046–2052. doi: 10.1053/j.jvca.2019.02.049.
6. Lavorgna A., Villani C., Fabiani D., Napoletano C. A Rare Case of Left Subacute Atrial Dissection: Multimodality Imaging Approach. *J Cardiovasc Echogr*. 2019;29(1):26–28. doi: 10.4103/jcecho.jcecho_52_18.
7. Bautista-Hernandez V., Velasco C., Fernandez L. et al. Spontaneous left atrial hematoma mimicking an acute aortic syndrome. *Circulation*. 2012;125(13):1710–1712. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.059519.
8. Fukuhara S., Dimitrova K.R., Geller C.M., Hoffman D.M., Ko W., Tranbaugh R.F. Left atrial dissection: etiology and treatment. *Ann Thorac Surg*. 2013;95(5):1557–1562. doi: 10.1016/j.athoracsur.2012.12.041.
9. Jothidasan A., Attaran S., Hunter D., de Souza A.C. Management of left atrial intramural hematoma after percutaneous intervention. *Ann Thorac Surg*. 2014;97(6):2196–2197. doi: 10.1016/j.athoracsur.2013.08.025.
10. Alvarez J., Rubio A., Mora Md., Fernández Madero G., Vivancos R., Malpartida F. Diagnosis by magnetic resonance imaging of a case of intramural left atrial hematoma. *Rev Esp Cardiol*. 2002;55(8):872–874. doi: 10.1016/s0300-8932(02) 76718-3.
11. Cresce G.D., Peluso D., Panfilì M., Favaro A., Cannarella A., Picichè M., Salvador L. Left atrial wall hematoma as a consequence of percutaneous coronary angioplasty. *Ann Thorac Surg*. 2012;93(3):57–59. doi: 10.1016/j.athoracsur.2011.09.051.
12. Rowe S.K., Porter C.B. Atrial septal hematoma: two-dimensional echocardiographic findings after blunt chest trauma. *Am Heart J*. 1987;114(3):650–652. doi: 10.1016/0002-8703(87) 90766-6.
13. Trappe H.J., Daniel W.G., Hetzer R., Döhring W., Lichtlen P.R. Intramural right atrial hematoma following coronary artery bypass surgery. *Am Heart J*. 1985;109(4):917–918. doi: 10.1016/0002-8703(85) 90664-7.

14. Hassan F., Patel A., Reddy V.M., Nawaytou H. Postablation right atrial dissection in Ebstein's anomaly. *CASE (Phila)*. 2018;2(1):16–19. doi: 10.1016/j.case.2017.08.004.
15. Marchandot B., Levy F., Santelmo N., Mertes P.M., Morel O. Intramural atrial hematoma complicating transesophageal echocardiography during cardiac arrest. *Heart Lung*. 2018;47(3):248–249. doi: 10.1016/j.hrtlng.2018.01.006.
16. Ninomiya M., Takamoto S., Kotsuka Y., Ohtsuka T. Left atrial dissection after double valve replacement. *Ann Thorac Surg*. 2003;75(2):584–586. doi: 10.1016/s0003-4975(02) 04301-1.
17. Watanabe K., Miguel B., Kemeny J.L., Citron B., Camilleri L.F. Spontaneous intramural left atrial hematoma associated with systemic amyloidosis. *Ann Thorac Surg*. 2001;72(6):2132–2134. doi: 10.1016/s0003-4975(01) 02653-4.
18. Edibam C., Playford D., Texler M., Edwards M. Isolated left atrial amyloidosis: acute premitral stenosis secondary to spontaneous intramural left atrial hemorrhagic dissection. *J Am Soc Echocardiogr*. 2006;19(7):938.e1–4. doi: 10.1016/j.echo.2006.01.028.
19. Kovacic J.C., Horton M.D., Campbell T.J., Wilson S.H. Left atrial hematoma complicating inferior myocardial infarction. *J Am Soc Echocardiogr*. 2004;17(11):1201–1203. doi: 10.1016/j.echo.2004.06.003.
20. Gual-Capllonch F., Arce J., Serés L., Vallejo N., Ferrer E., Fernández C. et al. Left atrial intramural hematoma associated with mitral annular calcification. *Eur J Echocardiogr*. 2010;11(5):E18. doi: 10.1093/ejecho-card/jep210.
21. Schecter S.O., Fyfe B., Pou R., Goldman M.E. Intramural left atrial hematoma complicating mitral annular calcification. *Am Heart J*. 1996;132(2 Pt 1):455–457. doi: 10.1016/s0002-8703(96) 90448-2.
22. Kawaida K., Moriyama Y., Fukumoto Y., Ueno T. Spontaneous round-shaped left atrial hematoma. *Int J Angiol*. 2016;25(05):e145–e146. doi: 10.1055/s-0035-1558428.
23. Lombardo A., Luciani N., Rizzello V. et al. Spontaneous left atrial dissection and hematoma mimicking a cardiac tumor. *Circulation*. 2006;114(7):249–250. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.616268.
24. Aoyagi S., Fukunaga S., Kosuga T., Akashi H. Left atrial intramural hematoma after resection of myxoma: Report of a case. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;17(4):411–414. doi: 10.5761/atcs.cr.10.01582.
25. Lee H.S., Kim H.K., Park E.A., Kim K.H., Kim Y.J., Sohn D.W. Left Atrial Intramural Hematoma after Removal of Atrial Myxoma: Cardiac Magnetic Resonance in the Differential Diagnosis of Intra-Cardiac Mass. *Journal of cardiovascular ultrasound*. 2014;22(4):205–208. doi: 10.4250/jcu.2014.22.4.205.
26. Bruegger D., Sadoni S., Primaychenko M. et al. Conservative treatment of left atrial intramural hematoma after left atrial thrombus resection and concomitant mitral valve replacement – case report. *Journal of Cardiothoracic Surgery*. 2011;6:50. doi: 10.1186/1749-8090-6-50.
27. Aboukhoudir F., Barnay P., Miramont V. et al. Delayed formation of a massive atrial hematoma after coronary intervention manifesting with an isolated cough: multimodality imaging and outcome. *Can J Cardiol*. 2017;33(12):1736. doi: 10.1016/j.cjca.2017.08.003.
28. Solzbach U., Beuter M., Haas H. Left atrial intramural hematoma after percutaneous coronary intervention. *Int J Cardiol*. 2010;141(2):e37 – e38. doi: 10.1016/j.ijcard.2008.11.145.
29. Tavano D., Carlino M., Pisani M., Colombo A. Conservative Treatment of a Left Atrial Hematoma and a Localized Tamponade Occurring During Treatment of Coronary Total Occlusion. *Circulation*. 2007;115(22):e603–e606. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.628719.
30. Fernández-Golfín C., Jiménez Lopez-Guarch C., López Gude M.J. Left atrial wall dissection after mitral valve surgery: assessment with cardiac magnetic resonance. *Magn Reson Imaging*. 2011;29(4):584–585. doi: 10.1016/j.mri.2010.10.014.
31. Moradi B., Oraii S., Roshanali F. et al. Conservative Management of Left Atrial Intramural Hematoma after Catheter Ablation. *Korean Circ J*. 2016;46(4):580–583. doi: 10.4070/kcj.2016.46.4.580.

Информация об авторах:

Сухинина Татьяна Сергеевна, к.м.н., научный сотрудник отдела неотложной кардиологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 121552, Россия, Москва, 3-я Черепковская, д. 15А; ORCID: 0000-0002-5509-6623; e-mail: sukhinina.t@mail.ru

Шахнович Роман Михайлович, д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела неотложной кардиологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 121552, Россия, Москва, 3-я Черепковская, д. 15А; ORCID: 0000-0003-3248-0224; e-mail: shakhnovich@mail.ru

Певзнер Вольфович Дмитрий, к.м.н., заведующий ПРИТ отдела неотложной кардиологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 121552, Россия, Москва, 3-я Черепковская, д. 15А; ORCID: 0000-0002-5290-0065; e-mail: pevzner@mail.ru

Веселова Татьяна Николаевна, д.м.н., старший научный сотрудник отдела томографии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 121552, Россия, Москва, 3-я Черепковская, д. 15А; ORCID: 0000–0001-8319-3714; be-mail: tnikveselova@gmail.com

Жукова Наталья Семеновна к.м.н., старший научный сотрудник отдела неотложной кардиологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 121552, Россия, Москва, 3-я Черепковская, д. 15А; ORCID: 0000–0002-3547-4527; e-mail: cardionat@gmail.com

Меркулова Ирина Николаевна, д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела неотложной кардиологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 121552, Россия, Москва, 3-я Черепковская, д. 15А; ORCID: 0000–0003-3577-712X; e-mail: irina_merkulova@list.ru

Шитов Виктор Николаевич, младший научный сотрудник отдела ультразвуковых методов исследований, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 121552, Россия, Москва, 3-я Черепковская, д. 15А; ORCID: 0000–0002-8878-7340; e-mail: vik.schitov@yandex.ru

Стукалова Ольга Владимировна, к.м.н., старший научный сотрудник отдела томографии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 121552, Россия, Москва, 3-я Черепковская, д. 15А; ORCID: 0000–0001-8377-2388; e-mail: olgastukalova@mail.ru

Мионов Всеволод Михайлович, к.м.н., врач по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению отдела рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 121552, Россия, Москва, 3-я Черепковская, д. 15А; ORCID: 0000–0002-2323-4059; e-mail: mironovangio@yandex.ru

Тернов Сергей Константинович, д.м.н., профессор, академик РАН, руководитель отдела томографии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 121552, Россия, Москва, 3-я Черепковская, д. 15А; ORCID: 0000–0003-4374-1063; e-mail: prof_ternovoy@list.ru

Староверов Игорь Иванович, д.м.н., профессор, руководитель отдела неотложной кардиологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 121552, Россия, Москва, 3-я Черепковская, д. 15А; ORCID: 0000–0002-0049-6101; e-mail: i-staroverov@yandex.ru

Information about the authors:

Tat'yana S. Sukhinina, Cand. of Sci. (Med.), Researcher, Acute Cardiac Care Unit, Federal state budget organization «National medical research center of cardiology» of the Ministry of healthcare of the Russian Federation; 15A, 3rd Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia; ORCID: 0000–0002-5509-6623; e-mail: sukhinina.t@mail.ru

Roman M. Shakhnovich, Dr. of Sci. (Med.), Lead Researcher, Acute Cardiac Care Unit, Federal state budget organization «National medical research center of cardiology» of the Ministry of healthcare of the Russian Federation; 15A, 3rd Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia; ORCID: 0000–0003-3248-0224; e-mail: shakhnovich@mail.ru

Dmitriy V. Pevzner, Cand. of Sci. (Med.), Head of Resuscitation and Intensive Care Ward, Acute Cardiac Care Unit, Federal state budget organization «National medical research center of cardiology» of the Ministry of healthcare of the Russian Federation; 15A, 3rd Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia; ORCID: 0000–0002-5290-0065; e-mail: pevzner@mail.ru

Tat'yana N. Veselova, Dr. of Sci. (Med.), Senior Researcher, Tomography Department, Federal state budget organization «National medical research center of cardiology» of the Ministry of healthcare of the Russian Federation; 15A, 3rd Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia; ORCID: 0000–0001-8319-3714; be-mail: tnikveselova@gmail.com

Natal'ya S. Zhukova, Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher Acute Cardiac Care Unit, Federal state budget organization «National medical research center of cardiology» of the Ministry of healthcare of the Russian Federation; 15A, 3rd Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia; ORCID: 0000–0002-3547-4527; e-mail: cardionat@gmail.com

Irina N. Merkulova, Dr. of Sci. (Med.), Lead Researcher, Acute Cardiac Care Unit, Federal state budget organization «National medical research center of cardiology» of the Ministry of healthcare of the Russian Federation; 15A, 3rd Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia; ORCID: 0000–0003-3577-712X; e-mail: irina_merkulova@list.ru

Viktor N. Shitov, Junior Researcher, Department of Ultrasound Research Methods, Federal state budget organization «National medical research center of cardiology» of the Ministry of healthcare of the Russian Federation; 15A, 3rd Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia; ORCID: 0000–0002-8878-7340; e-mail: vik.schitov@yandex.ru

Ol'ga V. Stukalova, Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher Tomography Department, Federal state budget organization «National medical research center of cardiology» of the Ministry of healthcare of the Russian Federation; 15A, 3rd Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia; ORCID: 0000–0001-8377-2388; e-mail: olgastukalova@mail.ru

Vsevolod M. Mironov, Cand. of Sci. (Med.), Doctor in Endovascular Diagnosis and Treatment, Department of Endovascular Diagnostic and Treatment Methods, Federal state budget organization «National medical research center of cardiology» of the Ministry of healthcare of the Russian Federation; 15A, 3rd Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia; ORCID: 0000–0002-2323-4059; e-mail: mironovangio@yandex.ru

Sergey K. Ternovoy, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Academician of RAS, Head of Tomography Department, Federal state budget organization «National medical research center of cardiology» of the Ministry of healthcare of the Russian Federation; 15A, 3rd Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia; ORCID: 0000–0003-4374-1063; e-mail: prof_ternovoy@list.ru

Igor' I. Staroverov, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Acute Cardiac Care Unit, Federal state budget organization «National medical research center of cardiology» of the Ministry of healthcare of the Russian Federation; 15A, 3rd Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia; ORCID: 0000–0002-0049-6101; e-mail: i-staroverov@yandex.ru

ХРЕСТОМАТИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО КАЧЕСТВА

СПРАВОЧНИК
И УЧЕБНОЕ ПОСОБИЕ

Концептуальное изложение системы качества на каждом из этапов «жизненного цикла» лекарственных препаратов: GLP – надлежащей лабораторной практики, GCP – надлежащей клинической практики, GMP – надлежащей производственной практики, GDP – надлежащей практики дистрибуции, GSP – надлежащей практики хранения лекарственных средств, GPP – надлежащей аптечной практики.

The Merck Manual РУКОВОДСТВО ПО МЕДИЦИНЕ

19-Е ИЗДАНИЕ

Старейшее и наиболее авторитетное мировое руководство по клинической медицине. Переводное издание-справочник содержит информацию по всем разделам медицины, включая необходимые для практикующего врача знания о диагностике и подходах к лечению заболеваний.

ФАРМАКОПЕЙНЫЕ СТАТЬИ

ВЫДЕРЖКИ ИЗ ФАРМАКОПЕИ США
(USP38-NF33)

Фармакопейные статьи и общие Фармакопейные статьи на препараты, входящие в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения (ЖНВЛП).

В ПОМОЩЬ ФАРМСПЕЦИАЛИСТУ

С НАМИ ВЫ УСПЕШНЕЕ!



www.remedium.ru

105005 Москва,
наб. Академика Туполева, дом 15, корп. 2
Тел.: 8 495 780 3425
remedium@remedium.ru



РЕМЕДИУМ
группа



Оценка эффективности и безопасности пероральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий в проспективном наблюдении

М.В. Хруслов[✉], e-mail: khruslov@mail.ru

М.А. Карпенко

Т.В. Вавилова

Т.А. Барбашина

А.С. Сорокина

Е.В. Ковалева

Д.В. Елисеева

Н.В. Васильева

Л.В. Сафронова

И.В. Пономарева

В.С. Кучеренко

Курская областная клиническая больница; 305007, Россия, Курск, ул. Сумская, д. 45а
Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2
Курский государственный медицинский университет; 305041, Россия, Курск, ул. К. Маркса, д. 3
Курская городская поликлиника № 7; 305047, Россия, Курск, ул. Заводская, д. 25

Резюме

ЦЕЛЬ. Оценить эффективность и безопасность терапии варфарином при использовании клиничко-лабораторной модели централизованного мониторинга международного нормализованного отношения и прямыми оральными антикоагулянтами у пациентов с фибрилляцией предсердий в условиях реальной клинической практики.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ. В ходе неинтервенционного проспективного исследования наблюдались 661 пациент с фибрилляцией предсердий старше 18 лет и с клиренсом креатинина не менее 50 мл/мин, получавшие варфарин ($n = 120$), ривароксабан ($n = 112$), дабигатран ($n = 106$) и апиксабан ($n = 98$). Пациенты, принимавшие варфарин, наблюдались в условиях централизованного мониторинга международного нормализованного отношения (МНО). Сформированные четыре группы пациентов были сопоставимы по возрасту, сопутствующим заболеваниям, рискам тромбозомболических и геморрагических осложнений. Срок наблюдения составил 2 года от момента назначения препарата. В качестве конечных точек наблюдения рассматривали тромбозомболические осложнения (ТЭО), большие кровотечения и смерть по любой причине.

РЕЗУЛЬТАТЫ. В ходе наблюдения и использования клиничко-лабораторной модели централизованного мониторинга МНО для варфарина достигнуто среднее время нахождения пациентов в терапевтическом целевом интервале 69,4%. Сравнение клинических результатов не показало статистически значимых отличий в исследованных группах по частоте ТЭО и некоторое преимущество в группе принимающих варфарин по количеству больших кровотечений – 0,9% против 3,6% принимающих ривароксабан и 3,8% принимающих дабигатран ($p = 0,044$ и $p = 0,035$ соответственно) без статистической значимости для апиксабана.

ВЫВОД. Соотношение эффективности и безопасности терапии варфарином может с успехом поддерживаться на удовлетворительном уровне с помощью системы централизованного мониторинга международного нормализованного отношения, которая позволяет получать сопоставимые результаты лечения варфарином и прямыми ингибиторами факторов свертывания крови в реальной клинической практике.

Ключевые слова: системы централизованного мониторинга МНО, варфарин, фибрилляция предсердий, пероральные антикоагулянты, время в терапевтическом диапазоне, кровотечения

Для цитирования: Хруслов М.В., Карпенко М.А., Вавилова Т.В., Барбашина Т.А., Сорокина А.С., Ковалева Е.В. и др. Оценка эффективности и безопасности пероральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий в проспективном наблюдении. *Атеротромбоз*. 2019;(2):94-102. doi: 10.21518/2307-1109-2019-2-94-102

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Evaluation of efficacy and safety of oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation in prospective follow-up

Maksim V. Khruslov[✉], e-mail: khruslov@mail.ru

Mikhail A. Karpenko

Tat'yana V. Vavilova

Tat'yana A. Barbashina

Anna S. Sorokina

Elena V. Kovaleva

Dar'ya V. Eliseeva

Natal'ya V. Vasiliev

Lyudmila V. Safronova

Irina V. Ponomareva

Vladimir S. Kucherenko

Kursk Regional Clinical Hospital; 45a Sumsкая St., Kursk, 305007, Russia

V.A. Almazov National Medical Research Center; 2, Akkuratova St., St. Petersburg, 197341, Russia

Kursk State Medical University; 3, Marxa St., Kursk, 305041, Russia

Kursk City Polyclinic No. 7; 25, Zavodskaya St, Kursk, 305047, Russia

Abstract

PURPOSE. To evaluate the effectiveness and safety of warfarin therapy using a clinical laboratory model of centralized monitoring of international normalized relationships, and direct oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation in real clinical practice.

MATERIAL AND METHODS. In a non-interactive prospective study, 661 atrial fibrillation patients were prescribed oral anticoagulants to prevent cardioembolic complications. The study included patients older than 18 years of age, with creatinine clearance at least 50 ml/min. Patients were divided into 4 groups: 1 group of 120 people who took warfarin was observed in the conditions of centralized monitoring the international normalized ratio (INR), group 2 – 112 people – was taking Rivaroxaban, group 3 – 106 people – was taking Dabigatran, group 4 – 98 people took Apixaban. Formed 4 groups of patients were comparable in age, concomitant diseases, risks of thromboembolic and hemorrhagic complications. The follow-up period was 2 years from the date of prescribing.

RESULTS. In patients who were observed in the clinical laboratory model of centralized monitoring of INR, the TTR was 69.4%. The groups did not differ in the number of thromboembolic complications ($p > 0.05$). Warfarin had an advantage in the amount of large bleeding - 0.9% versus 3.6% taking rivaroxaban and 3.8% taking dabigatran ($p = 0.044$ and $p = 0.035$, respectively) without statistical significance for apixaban.

CONCLUSION. The ratio of efficacy and safety of warfarin therapy can be successfully maintained at a satisfactory level using a centralized monitoring system of international normalized relationships. It allows you to get comparable treatment results with warfarin and direct inhibitors of blood coagulation factors in real clinical practice.

Key words: centralized monitoring system of INR, warfarin, atrial fibrillation, oral anticoagulants

For citation: Khruslov M.V., Karpenko M.A., Vavilova T.V., Barbashina T.A., Sorokina A.S., Kovaleva E.V. et al. Evaluation of efficacy and safety of oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation in prospective follow-up. *Aterotromboz = Atherothrombosis* 2019;(2):94-102. (In Russ.) doi: 10.21518/2307-1109-2019-2-94-102

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

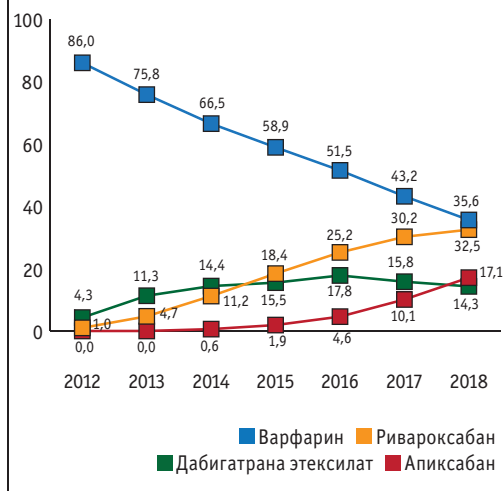
ВВЕДЕНИЕ

Снижение риска развития тромбоемболических осложнений с применением антикоагулянтной терапии является одной из основных концепций в лечении фибрилляции предсердий (ФП) [1]. В последние годы традиционно используемые антагонисты

витамина К (варфарин) заменяются прямыми оральными антикоагулянтами (ПОАК) для профилактики кардиогенных тромбоемболических осложнений. Так, по данным маркетингового агентства DSM Group, объем реализации прямых антикоагулянтов в 2018 г. составил 15,5 млрд руб., что на 49,1% больше,

РИСУНОК. Динамика долей (в натуральном выражении) четырех основных пероральных антикоагулянтов, 2012–2018 гг., % [2]

FIGURE. The dynamics of the shares (in kind) of 4 major oral anticoagulants, 2012–2018, % [2]



чем годом ранее¹. Суммарно доля ПОАК среди оральных антикоагулянтов в 2018 г. составила 97,3% в деньгах (за счет более высокой стоимости) и 63,9% в упаковках. На рисунке видно, что сегмент ПОАК продолжает расти за счет переключения на их использование с антагонистов витамина К – варфарина.

Быстрому распространению ПОАК способствует ряд их преимуществ перед варфарином: предсказуемость эффекта, отсутствие необходимости регулярного лабораторного мониторинга, отсутствие влияния пищи и меньшее количество взаимодействий с другими лекарственными препаратами [2]. В проведенных рандомизированных исследованиях они доказали как минимум не меньшую, а для некоторых препаратов и большую

эффективность при аналогичной или лучшей безопасности в сравнении со стандартной терапией варфарином [3]. Однако появление оральных антикоагулянтов прямого действия наряду с возможностью индивидуализации лечения поставило практикующих врачей перед проблемой выбора оптимального варианта терапии на основании всех особенностей заболевания и обстоятельств жизни конкретного пациента [4]. С этой точки зрения исключительно актуален анализ результатов использования ПОАК и его сравнение с применением варфарина в реальной клинической практике у разных групп больных в условиях отдельных субъектов Российской Федерации.

Цель исследования: оценить эффективность и безопасность терапии варфарином при использовании клинико-лабораторной модели централизованного мониторинга международного нормализованного отношения и прямыми оральными антикоагулянтами у пациентов с фибрилляцией предсердий в условиях реальной клинической практики.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Было проведено неинтервенционное проспективное исследование, в ходе которого осуществлялось наблюдение за 661 пациентом с неклапанной ФП, проживающим на территории Курской области. Всем пациентам на амбулаторном этапе были назначены оральные антикоагулянты для профилактики кардиоэмболических осложнений. В исследование включали пациентов старше 18 лет, имеющих клиренс креатинина не менее 50 мл/мин и не получающих дополнительную антиагрегантную терапию в течение наблюдения. В исследование не включали лиц с ограничениями в общении вследствие когнитивных нарушений.

В зависимости от вида принимаемых оральных антикоагулянтов все пациенты были разделены на четыре сопоставимые группы.

¹ Защита от тромба: обзор продаж пероральных антикоагулянтов в 2018 году. Режим доступа: <https://dsm.ru/news/602/>

ТАБЛИЦА 1. Сравнительная характеристика групп пациентов, включенных в исследование
TABLE 1. Comparison characteristics of the patient groups included in the study

Признак		Варфарин (n = 345)	Ривароксабан (n = 112)	Дабигатран (n = 106)	Апиксабан (n = 98)
Возраст, лет		65,5 ± 8,6	67,1 ± 7,7	64,4 ± 6,3	68,2 ± 8,3
Шкала CHA2DS2VASc		3,7 ± 1,1	3,3 ± 1,0	3,4 ± 1,1	3,6 ± 0,7
Риск кровотечений по шкале HAS-BLED		1,3 ± 0,4	1,2 ± 0,3	1,2 ± 0,6	1,5 ± 0,5
Сопутствующая патология	Артериальная гипертензия, количество пациентов (%)	247 (71,6%)	71 (63,4%)	65 (61,3%)	68 (69,3%)
	Сахарный диабет, количество пациентов (%)	54 (15,6%)	13 (11,6%)	10 (9,4%)	13 (13,3%)
	Хроническая сердечная недостаточность, количество пациентов (%)	74 (21,4%)	18 (16,1%)	16 (15,1%)	19 (19,4%)
	Инфаркт миокарда в анамнезе, количество пациентов (%)	34 (9,8%)	13 (11,6%)	9 (8,5%)	14 (14,3%)
	ОНМК в анамнезе, количество пациентов (%)	38 (11,0%)	16 (14,3%)	13 (12,3%)	14 (14,3%)

1 группа – 120 человек, которые принимали варфарин и наблюдались в условиях централизованного мониторинга международного нормализованного отношения (МНО), функционирующего в рамках программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи. Система централизованного мониторинга МНО является новой клинико-лабораторной моделью, основанной на методах персонализированной медицины и инновационных технологиях, и представляет собой совместную работу амбулаторно-поликлинических учреждений, единого лабораторного центра по определению МНО, врачей-специалистов и специализированного программного комплекса.

2 группа – 112 человек – принимали ривароксабан 20 мг 1 раз в сутки.

3 группа – 106 человек – принимали дабигатран в дозе 150 мг 2 раза.

4 группа – 98 человек – принимали апиксабан в дозе 5 мг 2 раза.

Сведения о пациентах, принимающих ПОАК, получали на основании информации, полученной с помощью анкетирования

лечащих врачей-кардиологов амбулаторно-поликлинических учреждений.

Срок наблюдения составил 2 года от момента назначения препаратов.

Ежеквартально с пациентами проводили телефонное интервью для выявления тромбозных и/или геморрагических осложнений, оценки приверженности назначенной терапии. Дополнительно у пациентов первой группы оценивали время нахождения МНО в терапевтическом диапазоне. Кроме того, учитывалась летальность от всех причин.

Сравнительная характеристика разных групп пациентов представлена в *таблице 1*.

Сформированные группы были сопоставимы по возрасту, сопутствующим заболеваниям, рискам тромбозных и геморрагических осложнений.

Анализ полученных данных проводился при помощи программы прикладного статистического анализа STATISTICA for Windows (версия 10). Клинические и лабораторные характеристики представлены с помощью методов описательной статистики (медиана, минимальные и максимальные значения,

доли в процентах). Различия признавали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В реальной клинической практике субъекта Российской Федерации профилактика кардиоэмболических осложнений у больных с ФП проводится с использованием пероральных антикоагулянтов из различных фармакологических групп.

Пациенты, принимавшие варфарин (первая группа), поддерживали среднее время нахождения МНО в рамках системы централизованного мониторинга МНО на уровне 69,4%, что обеспечило хороший уровень эффективности и безопасности лечения.

Указано, что во всех группах, обследованных за 2 года наблюдения, имели место нежелательные события, встречающиеся с определенной частотой (табл. 2).

Статистически значимых отличий по количеству кардиоэмболических осложнений, летальных исходов между группами зарегистрировано не было. Прием ривароксабана

и дабигатрана был ассоциирован с большей частотой развития больших кровотечений ($p = 0,044$ и $p = 0,035$, соответственно). При сравнении между собой показателей эффективности и безопасности терапии в группах пациентов, принимавших различные ПОАК, статистически значимых отличий выявлено не было ($p > 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Многочисленные рандомизированные исследования наглядно доказали, что прямые оральные антикоагулянты позволяют эффективно и относительно безопасно предупреждать тромбоемболические осложнения у пациентов с фибрилляцией предсердий. Препараты прямого воздействия на активированный фактор X свертывания крови (фактор Xa) и тромбин (фактор IIa) включены в качестве препаратов первой линии в отечественные и зарубежные рекомендации по лечению фибрилляции предсердий для предупреждения кардиоэмболических осложнений [5, 6]. Тем не менее распространенность применения варфарина остается

ТАБЛИЦА 2. Частота встречаемости нежелательных событий
TABLE 2. Frequency of adverse events

Признак количество пациентов (%)		Варфарин (n = 345)	Ривароксабан (n = 112)	Дабигатран (n = 106)	Апиксабан (n = 98)
Частота инсультов (системных эмболий)		5 (1,4%)	1 (0,9%)	–	–
Летальный исход, причиной которого был инсульт		–	–	–	–
Частота больших кровотечений, потребовавших госпитализацию	Гематурия	1 (0,29%)	1 (0,9%)	2 (1,9%)	1 (1%)
	Кровотечения из ЖКТ	2 (0,58%)	2 (1,8%)	1 (0,9%)	–
	Внутричерепные кровотечения	–	–	1 (0,9%)	–
	Маточное кровотечение	–	1 (0,9%)	–	–
Общее количество больших кровотечений		3 (0,87%)	4 (3,6%)*	4 (3,8%)**	1 (1,0%)
Летальность по другим причинам		2 (1-ОИМ, 1-причина неизвестна)	1 (ОИМ)	1 (ОИМ)	–

* $p = 0,044$ – группа ривароксабана по сравнению с варфарином;

** $p = 0,035$ – группа дабигатрана по сравнению с варфарином.

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

высокой и составляет примерно 50% всей антикоагулянтной терапии, варьируя в разных странах. Причины сохранения варфарина как препарата выбора кроется в безальтернативности данного средства в некоторых клинических ситуациях (механические искусственные клапаны сердца, дети, тяжелые формы почечной недостаточности при наличии показаний для такой терапии) и в сниженной приверженности терапии пациентов, принимающих ПОАК, из-за экономических проблем [7]. Все это диктует необходимость совершенствования моделей организации применения варфарина и его контроля с использованием пациент-ориентированных технологий. Безопасность и эффективность терапии варфарином определяется временем сохранения МНО в терапевтическом интервале, которое составило в рандомизированных клинических исследованиях сравнения с ПОАК примерно 65% [8]. Ранее было определено, что повышение времени нахождения пациента в терапевтическом интервале снижает количество тромбоэмболических и геморрагических осложнений [9].

Проведенное исследование показало, что улучшение организации наблюдения за пациентами, получающими варфарин, в рамках клинко-лабораторной модели централизованного мониторинга демонстрирует эффективность и безопасность, сопоставимые и даже улучшенные по количеству больших кровотечений с результатами при использовании ПОАК. Система централизованного мониторинга представляет собой новую клинко-лабораторную модель дистанционного взаимодействия пациента и врача-специалиста с измерением лабораторного показателя в единственной централизованной

лаборатории. Последнее обстоятельство позволяет улучшить качество исследования за счет максимальной стандартизации и стабильности аналитического этапа, сокращения количества неправильных интерпретаций и неправомерных заключений врача по результатам исследования, так как рекомендации на основании результатов измерения МНО генерируются в едином центре и передаются пациенту по защищенным каналам связи в виде SMS-сообщения. Для обеспечения надежности доставки и прочтения сообщения в информационном обеспечении модели заложена обратная связь, информирующая врача центра мониторинга о выполненном пациентом действии. Все действия персонала и реализация модели соответствует закону о телемедицине².

Использование новой клинко-лабораторной модели позволяет удерживать среднее время нахождения МНО в терапевтическом диапазоне на уровне 70%, что соответствует современным клиническим рекомендациям. Такой результат исследования особенно важен для больных, не имеющих альтернативы в приеме варфарина. Он может мотивировать как пациентов, так и лечащих врачей к проведению такой терапии на должном уровне, помогая избегать нежелательных и опасных геморрагических осложнений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Соотношение эффективности и безопасности терапии варфарином может с успехом поддерживаться на удовлетворительном уровне с помощью системы централизованного мониторинга международного нормализованного отношения, которая позволяет получать сопоставимые результаты лечения варфарином и прямыми ингибиторами факторов свертывания крови в реальной клинической практике.

Поступила / Received 31.10.2019

Отрецензирована / Review 18.10.2018

Принята в печать / Accepted 20.11.2019

² Федеральный закон от 29.07.2017 № 242-ФЗ «О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации по вопросам применения информационных технологий в сфере охраны здоровья». Собрание законодательства РФ. 31.07.2017.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Hart R.G., Pearce L.A., Aguilar M.I. Meta-analysis: Antithrombotic Therapy to Prevent Stroke in Patients Who Have Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Ann Intern Med.* 2007;146(12):857–867. doi: 10.7326/0003-4819-146-12-200706190-00007.
- Морозов Ю.А., Чарная М.А., Исаева А.М. Пероральные антикоагулянты и хроническая болезнь почек (обзор литературы). *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия.* 2014;7(6):92–95. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/kardiologiya-i-serdechno-sosudistaya-khirurgiya/2014/6/031996-63852014616>.
- Сулимов В.А., Напалков Д.А., Соколова А.А. Сравнительная эффективность и безопасность новых пероральных антикоагулянтов. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2013;9(4):433–438. doi: 10.20996/1819-6446-2013-9-4-433-438.
- Явелов И.С. Основные показания к применению пероральных антикоагулянтов: как выбрать оптимальный препарат. *Качественная клиническая практика.* 2017;3:53–60. Режим доступа: <https://www.clinvest.ru/jour/article/view/95>.
- Ревিশвили А.Ш., Рзаев Ф.Г., Горев М.В. и др. *Диагностика и лечение фибрилляции предсердий: клинические рекомендации.* М.: Всероссийское научное общество специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции; 2017. 211 с. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=29405481>.
- Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D., Ahlsson A., Atar D., Casadei B., et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J.* 2016.37(38):2893–2962. doi: 10.1093/eurheartj/ehw210.
- Хруслов М.В., Карпенко М.А., Вавилова Т.В., Пономарева И.В. COMPLAINTNESS к антитромботической терапии у пациентов пожилого и старческого возраста с фибрилляцией предсердий. *Тромбоз, гемостаз и реология.* 2019;3:59–63. doi: 10.25555/THR.2019.3.0891.
- Heidbuechel H., Verhamme P., Alings M., Antz M., Hacke W., Oldgren J., et al. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *EP Europace.* 2013;15(5):625–651. doi: 10.1093/europace/eut083.
- Wallentin L., Lopes R.D., Hanna M., Thomas L., Hellkamp A., Nepal S, et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin at different levels of predicted international normalized ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation. *Circulation.* 2013;127(22):2166–2176. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.142158.

REFERENCES

- Hart R.G., Pearce L.A., Aguilar M.I. Meta-analysis: Antithrombotic Therapy to Prevent Stroke in Patients Who Have Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Ann Intern Med.* 2007;146(12):857–867. doi: 10.7326/0003-4819-146-12-200706190-00007.
- Morozov Iu.A., Charnaia M.A., Isaeva A.M. Oral anticoagulants and chronic kidney disease (literature review). *Russian Journal of Cardiology and Cardiovascular Surgery = Kardiologiya i serdechno-sosudistaya khirurgiya.* 2014;7(6):92–95. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/kardiologiya-i-serdechno-sosudistaya-khirurgiya/2014/6/031996-63852014616>.
- Sulimov V.A., Napalkov D.A., Sokolova A.A. Comparative Efficacy and Safety of New Oral Anticoagulants. *Ratsionalnaya Farmakoterapiya v Kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2013;9(4):433–438. (In Russ.) doi: 10.20996/1819-6446-2013-9-4-433-438.
- Yavelov I.S. Main indications for peroral anticoagulants: how to choose an optimal drug. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice.* 2017;3:53–60. (In Russ.) Available at: <https://www.clinvest.ru/jour/article/view/95>.
- Revishvili A. Sh., Rzaev F. G., Gorev M. V., et al. *Recommendations RKO, VNOA and ASSH «Diagnosis and treatment of atrial fibrillation».* Moscow: All-Russian Scientific Society of Specialists on Clinical Electrophysiology, Arrhythmology and Cardio Stimulation; 2017. 211 p. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=29405481>.
- Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D., Ahlsson A., Atar D., Casadei B., et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J.* 2016.37(38):2893–

2962. doi: 10.1093/eurheartj/ehw210.

7. Khruslov M.V., Karpenko M.A., Vavilova T.V., Ponomareva I.V. Compliance to antithrombotic therapy in elderly and senile patients with atrial fibrillation. *Tromboz, gemostaz i Reologia*. 2019;3:59–63. (In Russ.) doi: 10.25555/THR.2019.3.0891.
8. Heidebuchel H., Verhamme P., Alings M., Antz M., Hacke W., Oldgren J., et al. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial

fibrillation. *EP Europace*. 2013;15(5):625–651. doi: 10.1093/europace/eut083.

9. Wallentin L., Lopes R.D., Hanna M., Thomas L., Hellkamp A., Nepal S, et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin at different levels of predicted international normalized ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation. *Circulation*. 2013;127(22):2166–2176. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.142158.

Информация об авторах:

Хруслов Максим Владимирович, к.м.н., сердечно-сосудистый хирург отделения сосудистой хирургии, бюджетное медицинское учреждение «Курская областная клиническая больница» комитета здравоохранения Курской области; 305007, Россия, Курск, ул. Сумская, д. 45а; Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова»; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; ORCID:0000–0001–9856–1284, e-mail: khruslov@mail.ru

Карпенко Михаил Алексеевич, д.м.н., профессор, председатель научно-клинического совета, зам. генерального директора по научно-лечебной работе, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

Вавилова Татьяна Владимировна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой лабораторной медицины и генетики, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова»; ORCID: 0000–0001–8537–3639; e-mail: vtv.lab.spb@gmail.com

Барбашина Татьяна Анатольевна, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 305041, Россия, Курск, ул. К. Маркса, д. 3

Сорокина Анна Сергеевна, кардиолог отделения сосудистой хирургии, Бюджетное медицинское учреждение «Курская областная клиническая больница» комитета здравоохранения Курской области; 305007, Россия, Курск, ул. Сумская, д. 45а; e-mail: sarochka-06@mail.ru

Ковалева Елена Васильевна, кардиолог, Бюджетное медицинское учреждение «Курская областная клиническая больница» комитета здравоохранения Курской области; 305007, Россия, Курск, ул. Сумская, д. 45а

Елисева Дарья Владимировна, кардиолог, Областное бюджетное учреждение здравоохранения «Курская городская поликлиника № 7»; 305047, Россия, Курск, ул. Заводская, д. 25

Васильева Наталья Васильевна, кардиолог, Бюджетное медицинское учреждение «Курская областная клиническая поликлиника»; 305007, Россия, Курск, ул. Сумская, д.45а

Сафронова Людмила Владимировна, хирург, Областное бюджетное учреждение здравоохранения «Курская городская поликлиника № 7»; 305047, Россия, Курск, ул. Заводская, д. 25; e-mail: ludasafronova1989@gmail.com

Пonomareva Ирина Владимировна, ассистент кафедры хирургических болезней № 1, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 305041, Россия, Курск, ул. К. Маркса, д. 3; ORCID:0000–0003–1850–6491; e-mail: ira.ponomareva92@mail.ru

Кучеренко Владимир Сергеевич, д.м.н., доцент, профессор кафедры сердечно-сосудистой хирургии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Information about the authors:

Maksim V. Khruslov, Cand. of Sci. (Med), Cardiovascular Surgeon of Vascular Surgery Department, Budgetary Healthcare Institution «Kursk Regional Clinical Hospital» of the Healthcare Committee of the Kursk Region; 45a Sumskaia St, Kursk, 305007, Russia; Federal State Budgetary Institution «V.A. Almazov National Medical Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2, Akkuratova St, St. Petersburg, 197341, Russia; ORCID: 0000–0001–9856–1284, e-mail: khruslov@mail.ru

Mikhail A. Karpenko, Dr. of Sci. (Med), Professor, Chairman Of The Scientific And Clinical Council, Deputy General Director For Scientific And Medical Work, Federal State Budgetary Institution «V.A. Almazov National Medical Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2, Akkuratova St, St. Petersburg, 197341, Russia

Tat'yana V. Vavilova, Dr. of Sci. (Med), Professor, Head of the Department of Laboratory Medicine and Genetics, Federal State Budgetary Institution «V.A. Almazov National Medical Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2, Akkuratova St, St. Petersburg, 197341, Russia; ORCID: 0000–0001–8537–3639; e-mail: vtv.lab.spb@gmail.com

Tat'yana A. Barbashina, Cand. of Sci. (Med), Assistant Professor of The Department of Internal Medicine, Federal State Budgetary Institution of Higher Education «Kursk State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 3, Marxa St., Kursk, 305041, Russia

Anna S. Sorokina, Cardiologist of the Department of Vascular Surgery, Budgetary Healthcare Institution «Kursk Regional Clinical Hospital» of the Healthcare Committee of the Kursk Region; 45a Sumskaya St., Kursk, 305007, Russia; e-mail: sarochka-06@mail.ru

Elena V. Kovaleva, Cardiologist, Budgetary Healthcare Institution «Kursk Regional Clinical Hospital» of the Healthcare Committee of the Kursk Region; 45a Sumskaya St., Kursk, 305007, Russia

Dar'ya V. Eliseyeva, Cardiologist, Regional Public Health Institution «Kursk City Polyclinic No. 7»; 25, Zavodskaya St, Kursk, 305047, Russia

Natal'ya V. Vasil'yeva, Cardiologist, Budgetary Medical Institution «Kursk Regional Clinical Polyclinic»; 45a Sumskaya St., Kursk, 305007, Russia

Lyudmila V. Safronova, Surgeon, Regional Public Health Institution «Kursk City Polyclinic No. 7»; 25, Zavodskaya St, Kursk, 305047, Russia; e-mail: ludasafronova1989@gmail.com

Irina V. Ponomareva, Assistant of the Department of Surgical Diseases No. 1, Federal State Budgetary Institution of Higher Education «Kursk State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 3, Marxa St., Kursk, 305041, Russia; ORCID:0000-0003-1850-6491; e-mail: ira.ponomareva92@mail.ru

Vladimir S. Kucherenko, Dr. of Sci. (Med), Associate Professor, Professor, Department of Cardiovascular Surgery, Federal State Budgetary Institution «V.A. Almazov National Medical Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2, Akkuratova St., St. Petersburg, 197341, Russia



АМБУЛАТОРНАЯ ХИРУРГИЯ

СТАЦИОНАРОЗАМЕЩАЮЩИЕ ТЕХНОЛОГИИ



Журнал отличается четкая практическая направленность и наглядность в описании новых (рациональных) методик лечения

ИНФОРМАЦИОННОЕ И НАУЧНО-МЕТОДИЧЕСКОЕ ИЗДАНИЕ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ, РАБОТАЮЩИХ В СЕКТОРЕ АМБУЛАТОРНЫХ МЕДИЦИНСКИХ УСЛУГ

- Определение стандартов оказания специализированной и квалифицированной хирургической помощи в амбулаторно-поликлинических условиях.
- Освещение вопросов анестезиологического пособия при выполнении оперативных вмешательств в условиях дневных (однодневных) хирургических стационаров.
- Рассматриваются проблемы лицензирования и аккредитации хирургических подразделений и формирования амбулаторно-поликлинического звена.
- Вопросы интеграции медицинских вузов и НИИ и практического здравоохранения, в том числе с целью подготовки кадров для центров амбулаторной и специализированной хирургии.

Реклама

www.a-surgeon.ru

• АРХИВ ВЫПУСКОВ



РЕМЕДИУМ
ГРУППА

Тел.: 8 495 780 3425
yulia_ch@remedium.ru



Хирургическое лечение атеросклеротических аневризм брюшного отдела аорты при подковообразной почке

А.Е. Зотиков¹, e-mail: aezotikov@gmail.com

В.Н. Гонтаренко¹, e-mail: gontares@mail.ru

А.С. Ивандаев²

В.Н. Цыганков³

А.С. Кутювая¹ , e-mail: Alexandra.1996@mail.ru

¹ Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им А.В. Вишневского; 117997, Россия, Москва, ул. Б. Серпуховская, д. 27

² Городская клиническая больница им. М.П. Кончаловского; 124489, Россия, Москва, Зеленоград, ул. Каштановая аллея, д. 2, стр. 1

³ Долгопрудненская центральная городская больница; 141704, Россия, Московская обл., Долгопрудный, ул. Павлова, д. 2

Резюме

Одним из факторов, определяющих частоту интра- и послеоперационных осложнений при выполнении операций на брюшном отделе аорты, являются анатомические вариации и аномалии почечных артерий и вен. Среди аномалий строения почек наиболее часто встречается подковообразная почка. Эта аномалия представляет собой исключительный интерес у больных с аневризмой брюшного отдела аорты. В статье освещаются исторические аспекты изучения данной группы пациентов, представлена классификация, особенности хирургического доступа, достоинства и слабые стороны каждого из способов, опыт, представленный в мировой литературе, а также собственный опыт авторов в проведении подобных операций в течение 30 лет в стенах НМИЦ хирургии им А.В. Вишневского. Обсуждены особенности хирургической тактики у этой группы пациентов: профилактики таких осложнений, как мочеистечение, присоединение инфекции, кровотечение, ишемии почки и послеоперационная острая почечная недостаточность, возникающих после рутинного пересечения перешейка подковообразной почки, особенно в размещении протеза. Представлены данные КТ, 3D-реконструкции, КТ-ангиографии, интраоперационные фотографии. Рассмотрены главные вопросы, которые встают перед хирургом во время операций: выбор хирургического доступа, выбор метода защиты почечной паренхимы, выбор метода реконструкции добавочных почечных артерий, принятие решения о сохранении или пересечении перешейка подковообразной почки. Рассмотрены аспекты определения тактики в случае как плановых, так и экстренных оперативных вмешательств. Также авторами рассмотрена не только возможность выполнения не только открытых операций, но и рентгенэндоваскулярных, с обсуждением преимуществ и слабых сторон каждого из видов вмешательств.

Ключевые слова: подковообразная почка, атеросклероз, аневризма брюшного отдела аорты, сосудистая хирургия, эндоваскулярная хирургия

Для цитирования: Зотиков А.Е., Гонтаренко В.Н., Ивандаев А.С., Цыганков В.Н., Кутювая А.С. Хирургическое лечение атеросклеротических аневризм брюшного отдела аорты при подковообразной почке. *Атеротромбоз*. 2019;(2):103-114. doi: 10.21518/2307-1109-2019-2-103-114

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.


Abdominal aortic aneurysm repair in patients with fused kidney

Andrey E. Zotikov¹, e-mail: aezotikov@gmail.com

Vladimir N. Gontarenko¹, e-mail: gontares@mail.ru

Aleksandr S. Ivandayev²

Vladimir N. Tsygankov³

Aleksandra S. Kutovaya¹ , e-mail: Alexandra.1996@mail.ru

¹ A.V. Vishnevsky National Medical Research Institute of Surgery; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia

² M. Konchalovskiy City Clinical Hospital, 2/1, Kashtanovaya alleya, Zelenograd 124489, Russia

³ Dolgoprudny Central City Hospital, 2, Pavlova Str., Dolgoprudny, Moscow Region, 141704, Russia

Abstract

One of the factors determining the frequency of intra- and postoperative complications during operations on the abdominal part of the aorta is anatomical variations and abnormalities of renal arteries and veins. Among the renal structure anomalies the most common is a fused kidney. This anomaly is of great interest in patients with abdominal aortic aneurysm. The article

highlights the historical aspects of the study of this group of patients, presents the classification, the features of surgical access, the advantages and disadvantages of each of them, the experience presented in the world literature, as well as the authors' own experience in carrying out such operations for 30 years in the walls of the A.V. Vishnevsky National Medical Research Institute of Surgery. Peculiarities of surgical tactics in this group of patients were discussed: prevention of such complications as urinary leakage, addition of infection, bleeding, kidney ischemia and postoperative acute renal failure arising after routine intersection of the isthmus of the fused kidney, features in the placement of the prosthesis, data of CT, 3D reconstruction, CT-angiography, intraoperative photos were presented. The main issues that the surgeon faces during surgeries are considered: the choice of surgical access, the choice of the method of renal parenchyma protection, the choice of the method of reconstruction of the renal artery, the decision to preserve or intersect the isthmus of the fused kidney. The aspects of tactics definition in case of both planned and emergency operative interventions are considered. The authors also considered not only the possibility of performing open surgeries, but also X-ray endovascular operations, with a discussion of the advantages and disadvantages of each type of intervention.

Keywords: fused kidney, atherosclerosis, abdominal aortic aneurysm, vascular surgery, endovascular surgery

For citation: Zotikov A.E., Gontarenko V.N., Ivandayev A.S., Tsygankov V.N., Kutovaya A.S. Abdominal aortic aneurism repair in patients with fused kidney. *Aterotromboz = Atherothrombosis*. 2019;(2):103-114. (In Russ.) doi: 10.21518/2307-1109-2019-2-103-114

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

ВВЕДЕНИЕ

Одним из факторов, определяющих частоту интра- и послеоперационных осложнений при выполнении операций на брюшном отделе аорты, являются анатомические вариации и аномалии почечных артерий и вен. Знание различных вариантов строения сосудов почки является обязательным перед выполнением открытых вмешательств на абдоминальном отделе аорты.

Среди аномалий строения почек наиболее часто встречается подковообразная почка. Эта аномалия представляет собой исключительный интерес у больных с аневризмой брюшного отдела аорты, поскольку многократно усложняет само хирургическое вмешательств, ставя перед хирургом четыре главные задачи:

- выбор хирургического доступа;
- выбор метода защиты почечной паренхимы;
- выбор метода реконструкции добавочных почечных артерий;
- принятие решения о сохранении или пересечении перешейка подковообразной почки.

Подковообразная почка, впервые описанная Jacobo Berengario da Carpi в 1521 г., является наиболее частой аномалией строения почки [1, 2]. Данный тип строения почки встречается в 0,2% случаях, при этом у мужчин встречается в два раза чаще [3]. Примерно в 90% случаев

наблюдается соединение нижних, а в 10% случаев – верхних полюсов почки [3]. В подавляющем большинстве случаев перешеек расположен спереди от брюшного отдела аорты и позади нижней брыжеечной артерии.

Мультиспиральная компьютерная ангиография позволяет получить детальную информацию о состоянии подковообразной почки, о количестве и локализации основных и добавочных почечных артерий, о взаимосвязи аневризмы и подковообразной почки и ее кровообращении (рис. 1).

Сагиттальная проекция позволяет выявить количество и расположение артерий, кровоснабжающих перешеек.

При недостаточности кровообращения одного из сегментов почки в этой зоне может образоваться киста (рис. 2).

Важную информацию дает КТ и в отношении состояния перешейка почки [5]. В 85% случаях перешеек представлен функциональной паренхимой, а в 15% случаях – фиброзной тканью. При наличии фиброзной ткани в перешейке пересечение его представляется более безопасной процедурой (рис. 3).

Как правило, подковообразная почка имеет несколько артерий и одну большую вену. Значительное количество сосудов фиксируют подковообразную почку, что значительно

РИСУНОК 1. КТ-ангиография. Перешеек подковообразной почки с единственной артерией перешейка

FIGURE 1. CT-angiography. Fused kidney isthmus with a single isthmus artery



осложняет манипуляции при выполнении резекции аорты [6].

КЛАССИФИКАЦИЯ

Подковообразная почка сопровождается наличием аномального строения артерий в виде добавочных артерий, отходящих от аорты или подвздошных артерий. Наличие большого числа вариаций кровоснабжения подковообразной почки породило ряд анатомических классификаций.

Первая классификация была предложена Rapin в 1928 г., в основу классификации легло число артерий, кровоснабжающих подковообразную почку [7]. Graves в 1969 г. предложил выделять шесть типов в зависимости от кровоснабжения каждого сегмента почки [8]. Boatman с соавторами в 1971 г. предложили аналогичную классификацию [9]. В 1988 г. Crawford с группой соавторов предложил классифицировать кровоснабжение почки в зависимости от расположения устья почечных и добавочных артерий [10].

РИСУНОК 2. КТ-ангиография
FIGURE 2. CT-angiography



А, Б – 3D-реконструкция. Выявлено плотное прилежание подковообразной почки к аневризме аорты и киста правой почки. В – аксиальная проекция. Видны две добавочные почечные артерии, кровоснабжающие перешеек подковообразной почки, аневризма с эксцентричным тромбом, большая киста правой почки

РИСУНОК 3. КТ-ангиография
FIGURE 3. CT-angiography



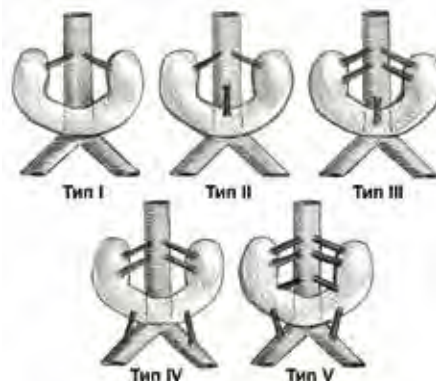
А – аксиальная проекция. Фибрированный перешеек подковообразной почки. Б – 3D-реконструкция – отсутствие накопления контраста фибрированным перешейком

Тем не менее на сегодняшний день наиболее часто используется старая классификация, предложенная Eisenbrath с соавторами в 1925 г. [11]. В предложенной классификации выделяют пять типов, первые два встречаются в 50% наблюдений. При первом типе по одной почечной артерии подходит к воротам почки. Второй тип характеризуется наличием одной ветви, кровоснабжающей перешеек аорты. При третьем типе имеются удвоенные почечные артерии с каждой стороны. Четвертый тип характеризуется удвоенными почечными артериями с каждой из сторон с наличием одной или нескольких ветвей, отходящих от подвздошных артерий. При пятом типе имеются множественные почечные артерии, отходящие от аорты, подвздошных и висцеральных артерий (рис. 4). Ни эта, ни другие классификации не охватывают все варианты кровообращения почки, в особенности перешейка.

РЕЗЕКЦИЯ АНЕВРИЗМЫ АОРТЫ ПРИ ПОДКОВООБРАЗНОЙ ПОЧКЕ

Наличие подковообразной почки у больных с аневризмой брюшного отдела аорты встречается в 0,12% [12]. Первое подобное наблюдение описал Julian в 1956 г., им была выполнена безуспешная попытка радикальной операции [13]. Год спустя в 1957 г. Phelan у 57-летнего больного с гигантской аневризмой аорты более 10 см успешно выполняет резекцию аневризмы аорты с линейным протезированием аневризмы [14].

РИСУНОК 4. Классификация кровоснабжения подковообразной почки по Eisenbrath [11]
FIGURE 4: Classification of the blood supply to the fused kidney by Eisenbrath [11]



Один из первых метаанализов хирургического лечения подобных больных был опубликован в 1974 г. Duane Bietz [16]. Обзор включал 34 наблюдения, опубликованных к тому времени в англоязычной литературе. К настоящему времени описано около 500 наблюдений хирургического лечения больных с аневризмой аорты и подковообразной почкой (рис. 5).

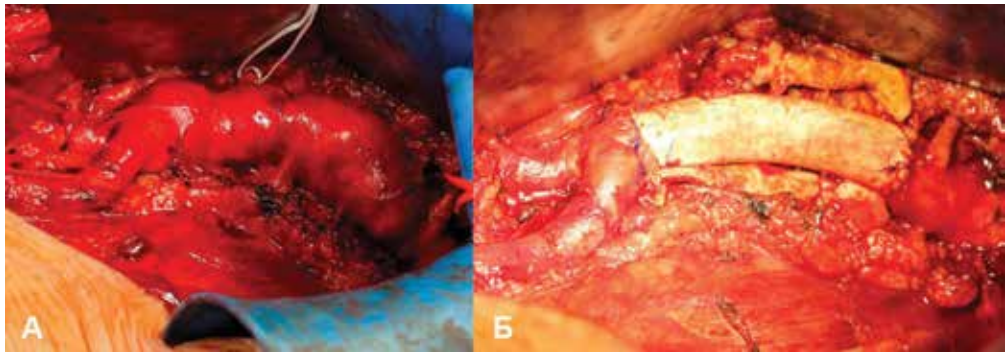
Для доступа к аорте наиболее часто используют трансперитонеальный и забрюшинный доступы, их сравнение представлено в таблице 1 [18, 19].

Хирургическая тактика, касающаяся перешейка почки, остается противоречивой ввиду

ТАБЛИЦА 1. Преимущества и недостатки трансперитонеального и забрюшинного доступа у больных аневризмой аорты с подковообразной почкой
TABLE 1. Advantages and disadvantages of transperitoneal and retroperitoneal access in patients with aortic aneurysm with fused kidney

Доступ	Преимущества	Недостатки
Трансперитонеальный	Лучшая визуализация. Доступ к подвздошным артериям справа. Более быстрый доступ к шейке аневризмы (необходимо при разрыве аорты)	Нередко возникает необходимость рассечения перешейка почки
Забрюшинный	Нет необходимости пересекать перешеек почки. Лучшая визуализация добавочных почечных артерий	Плохая визуализация и доступ к правым подвздошным артериям

РИСУНОК 5. Интраоперационные фотографии
FIGURE 5. Intraoperative photos



А – ретроперитонеальный доступ к юкстаренальной аневризме брюшного отдела аорты. На держалках левая почечная артерия и артерия перешейка. Б – окончательный вид сосудистого этапа операции (линейное протезирование брюшного отдела аорты протезом «Экофлон» 20 мм с реплантацией артерии перешейка в протез)

большого числа анатомических вариантов строения и кровоснабжения подковообразной почки.

Расщепление перешейка может привести к мочеистечению, присоединению инфекции, кровотечению, ишемии почки и послеоперационной острой почечной недостаточности [20, 21, 23]. Большинство авторов считают, что рутинное пересечение перешейка нецелесообразно и должно выполняться только при невозможности реконструкции аорты без проведения данного маневра. Пересечение перешейка возможно путем электрокоагуляции и острым методом с последующим наложением гемостатического обвивного шва [22, 27, 28]. При сохранении перешейка протез аорты должен быть позиционирован позади подковообразной почки [21]. Учитывая те сложности, с которыми может встретиться хирург при выполнении операции на аорте у больных с подковообразной почкой, всегда следует помнить о возможности применения экстракорпоральной техники операции. Данный метод может применяться в тех случаях, когда имеется несколько добавочных

почечных артерий не только к перешейку, но и к полюсам.

Другой альтернативой является эндоваскулярное протезирование аорты. В мировой литературе встречаются сообщения об эндопротезированиях аорты с перекрытием мелких (менее 3 мм) добавочных почечных артерий у пациентов с вариантной анатомией почечных артерий. Как правило, это приводит к частичному инфаркту почки [5], хотя, согласно наблюдениям Kaplan, добавочные почечные артерии менее 3 мм могут быть безопасно перекрыты эндопротезом. Допустимым считается выключение из кровотока артерий, питающих не более 20% от общего объема органа [7].

При открытых вмешательствах чрезвычайно важным является решение о реконструкции добавочных почечных артерий. Считается, что добавочные почечные артерии диаметром более 2 мм должны быть сохранены, в противном случае повышается риск ишемии перешейка почки и его инфаркт [21, 23, 24]. Пересечение добавочных артерий диаметром менее 2 мм считается безопасным и не

приводит к значимой ишемии почки или ее дисфункции [24].

Реплантация добавочных артерий выполняется непосредственно в протез или на площадке [19, 21]. С целью снижения риска ишемического повреждения паренхимы почки возможно местное использование льда и/или инфузия в почечные артерии охлажденного кардиopleгического раствора [5, 29]. В *таблице 2* представлены данные по резекции аневризмы брюшного отдела аорты у больных с подковообразной почкой с 2000 г.

С ноября 1989 по июнь 2019 г. в ФГБУ «НМИЦ им. А.В. Вишневского» находились на лечении и

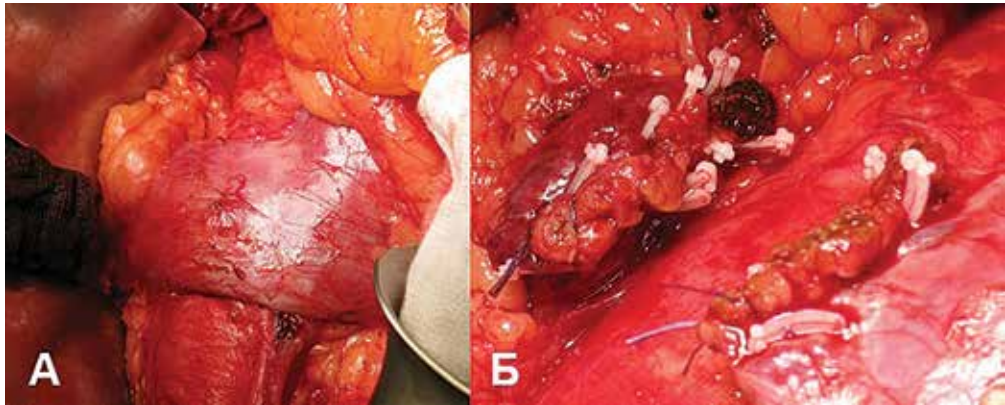
были прооперированы более 1000 пациентов с аневризмами брюшного отдела аорты. При этом у семи пациентов было выполнено вмешательство по поводу аневризмы при наличии подковообразной почки. В двух случаях мы использовали эндопротезирование аневризмы брюшного отдела. Возраст пациентов колебался от 62 до 77 лет, среди пациентов первый тип наблюдался у одного пациента, второй тип – у пяти больных, четвертый тип – у одного пациента. В трех случаях мы использовали лапаротомный доступ и в двух случаях – левостороннюю торакофренолюмботомию. В двух наблюдениях мы выполнили лапаротомный доступ и пересечение

ТАБЛИЦА 2. Данные по резекции аневризмы аорты у пациентов с подковообразной почкой
TABLE 2. Data on aortic aneurysm resection in patients with fused kidneys

Автор (год)	Число операций	Возраст	Доступ	Пересечение перешейка	Реконструкция почечных ветвей
McIlhenny (2002)	2	71	ТП	Да	Реимплантация в протез – 2
Renzulli (2003)	1	52	РП	Нет	Реимплантация в бифуркацию аорты – 1
Davidovic (2004)	10	64,9 ± 8,9	ТП	Нет	Реимплантация в протез – 4 Аорто-почечный шунт – 3
Göksel (2006)	7	67,2 ± 2,4	РП	Нет	Реимплантация в протез – 5
Frego (2007)	2	59,5	РП	Нет	Реимплантация в протез – 1
Kawanishi (2008)	1	77	ТП	Нет	Перевязка артерии – 1 Реимплантация в протез – 1
Radermecker (2008)	2	66,5	ТП	Нет	Реимплантация в протез – 2
Galinas (2011)	1	67	ТП	Нет	Реимплантация в протез – 1
Obidike (2014)	1	75	ТП	Нет	–
Chihara (2014)	1	58	ТП	Да	Реимплантация в протез – 1
Виноградов (2014)	1	56	ТП	Нет	Реимплантация в протез вместе с нижней брыжеечной артерией – 1
Ikeda (2015)	1	75	ТП	Да	–
De Caridi (2015)	1	67	РП	Нет	Перевязка артерии – 1 Реимплантация в протез – 2
Hajibandeh (2015)	1	67	ТП	Да	–
Han (2015)	1	66	ТП	Нет	Перевязка артерии – 2 Реимплантация в протез – 2
Чарчян (2015)	1	59	РП	Нет	Реимплантация в протез – 3
Чехоева (2016)	1	64	РП	Нет	Реимплантация в протез – 1

ТП – трансперитонеальный; РП – ретроперитонеальный

РИСУНОК 6. Интраоперационные фотографии
FIGURE 6. Intraoperative photos



А – перешеек подковообразной почки. Б – перешеек подковообразной почки, пересеченный перед сосудистым этапом операции

перешейка почки (рис. 6). В четырех случаях выполнено линейное протезирование, в одном случае – бифуркационное протезирование аорты. В одном случае при первом типе реконструкции артерий перешейка не выполняли, в трех случаях было реплантировано по одной добавочной артерии перешейка. В одном случае

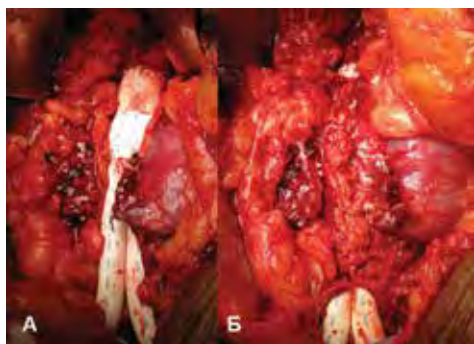
на площадке реплантировано две добавочные артерии. В послеоперационном периоде летальных случаев не было. Осложнений, связанных с пересечением перешейка, в виде мочеиспускания или ишемического некроза части почки, мы не имели.

При эндоваскулярном лечении у двух больных с подковообразной почкой было выполнено перекрытие добавочных артерий, кровоснабжающих перешеек почки. Диаметр артерии во всех случаях не превышал 2 мм.

У одного больного выполнено перекрытие добавочной почечной артерии телом эндографта, больной наблюдался в течение 9 лет. За это время данных за наличие эндолика 2-го типа не получено, размеры аневризмы аорты не увеличились, однако отмечалось развитие фиброза перешейка и его истончение.

Во втором случае был использован окклюдер для закрытия добавочной почечной артерии. С этой целью в почечную артерию был проведен и раскрыт окклюдер Amplatzer Plug IV 8 мм. Затем в аорту проведено тело эндопротеза Ovation Prime 26 mm, верхний край эндографта которого позиционирован на уровне

РИСУНОК 7. Интраоперационные фотографии
FIGURE 7. Intraoperative photos



А – окончательный вид сосудистого этапа операции (аорто-бедренное протезирование протезом «Экофлон 18-9-9»). Б – Ушивание аневризматического мешка над протезом.

РИСУНОК 8. КТ-ангиография
FIGURE 8. CT-angiography



А – 3D-реконструкция до выполнения эндопротезирования аорты. Б – имплантация окклюдера в добавочную почечную артерию, кровоснабжающую перешеек почки. В, Г – контрольная КТ-ангиография

нижней правой почечной артерии. Выполнена имплантация эндопротеза Ovation Prime 26 mm с последующим его заполнением силиконовой композицией, после чего были имплантированы бранши эндографта. Пациент выписан на второй день после операции в удовлетворительном состоянии.

Использование сосудистого окклюдера позволило достичь оптимального результата – проксимальной окклюзии артерии, кровоснабжающей перешеек, что позволило с высокой вероятностью избежать эндолика 2-го типа, с одной стороны, а с другой, сохранить периферическое русло для коллатерального кровообращения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сочетание аневризмы брюшного отдела аорты и подковообразной почки может представлять сложную задачу для хирурга. В экстренных случаях рекомендуется выполнение открытого вмешательства через трансперитонеальный доступ. При плановых операциях при подходящей анатомии аневризмы аорты и добавочных почечных артерий ретроперитонеальный доступ может быть методом выбора. Выполнение компьютерной томографии ангиографии для определения особенностей кровоснабжения подковообразной почки является ключом для успешного оперативного лечения. У больных с I и II типом подковообразной почки возможно выполнение эндопротезирования аорты.

Поступила / Received 18.11.2019

Отрецензирована / Review 03.12.2019

Принята в печать / Accepted 05.12.2019

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. De Virgilio C., Glocviczki P. Aortic reconstruction in patients with horseshoe or ectopic kidneys. *Semin Vasc Surg.* 1996;9(3):245–252. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8893423>.
2. Glock Y., Blasevich R., Laghzaoui A., Roux D., Fournial G. Abdominal aortic aneurysm and congenital pelvic kidney. A rare association. *Tex Heart Inst J.* 1997;24(2):131–133. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9205990>.
3. Natsis K., Piagkou M., Skotsimara A., Protogerou V., Tsitouridis I., Skandalakis P. Horseshoe kidney: a review of anatomy and pathology. *Surg Radiol Anat.* 2014;36(6):517–526. doi: 10.1007/s00276-013-1229-7.
4. Taghavi K., Kirkpatrick J., Mirjalili S.A. The horseshoe kidney: surgical anatomy and embryology. *J Pediatr Urol.* 2016;12(5):275–280. doi: 10.1016/j.jpuro.2016.04.033.
5. De Caridi G., Massara M., Greco M., Mastrojeni C., Serra R., Salomone I., et al. Surgical treatment of a

- voluminous infrarenal abdominal aortic aneurysm with horseshoe kidney: tips and tricks. *Ann Vasc Dis.* 2015;8(4):324–327. doi: 10.3400/avd.cr.15-00083.
6. Чарчян Э.Р., Степаненко А.Б., Генс А.П., Скворцов А.А., Карапетян А.Х. Хирургическое лечение большого с аневризмой брюшной аорты и подковообразной почкой. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия.* 2015;8(4):83–85. doi: 10.17116/kar-dio20158483-85.
 7. Papin E. *Chirurgie du Rein. Anomalies du Rein.* Paris; 1928:205–220.
 8. Graves F.T. The arterial anatomy of congenitally abnormal kidney. *Br J Surg.* 1969;56(7):533–541. doi: 10.1002/bjs.1800560717.
 9. Boatman D.L., Cornell S.H., Kolln C.P. The arterial supply of horseshoe kidneys. *AJR.* 1971;113:447–451. doi: 10.2214/ajr.113.3.447.
 10. Crawford E.S., Cosseli J.S., Safi H.J., Martin T.D., Pool J.L. The impact of renal fusion and ectopia on aortic surgery. *J Vasc Surg.* 1988;8(4):375–383. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3172375>.
 11. Eisendrath D.N., Phifer F.M., Culver H.B. Horseshoe kidney. *Ann Surg.* 1925;8(25):735–764. doi: 10.1097/0000658-192511010-00009.
 12. Frego M., Bianchera G., Angriman I., Pilon F., Fitta C., Miotto D. Abdominal aortic aneurysm with coexistent horseshoe kidney. *Surg Today.* 2007;37(7):626–630. doi: 10.1007/s00595-006-3451-y.
 13. Ormand J.C. Diagnosis in arterial disease. *Surgical Clinics of North America.* 1956;36(1):177–191. doi: 10.1016/s0039-6109(16)34796-x.
 14. Phelan J.T., Bernatz P.E., Deweerdt J.H. Abdominal aortic aneurysm associated with a horseshoe kidney: report of a case. *Proc Staff Meet Mayo Clin.* 1957;32(4):77–81. Available at: <https://www.semanticscholar.org/paper/Abdominal-aortic-aneurysm-associated-with-a-kidney%3A-Phelan-Bernatz/d2e8933f4d0854eaa2d2e0512082314dda5eb193>.
 15. Dahlen C.P., Frederick C., Schlumberger F.C. Surgery of the diseased horseshoe kidney. *The American Journal of Surgery.* 1957;93(3):405–412. doi: 10.1016/0002-9610(57)90830-9.
 16. Bietz D.S., Merendino K.A. Abdominal aneurysm and horseshoe kidney: a review. *Annals of surgery.* 1975;181(3):333–341. doi: 10.1097/0000658-197503000-00015.
 17. Scott R., DeBaake M.E., Mani P. Surgical correction of abdominal aortic disease in 8 patients with horseshoe kidney. *The Journal of urology.* 1969;102(1):21–26. doi: 10.1016/s0022-5347(17)62063-9.
 18. Göksel O., Cinar B., Kömürçü G., Ahin S., Eren T. Surgical treatment of abdominal aortic aneurysms associated with horseshoe kidney. *Vascular.* 2006;14(1):27–31. doi: 10.2310/6670.2006.00002.
 19. Davidovic L.B., Kostic D.M., Jakovljevic N.S., Perisic M., Cinar I.S., Cvetkovic S.D., et al. Abdominal aortic surgery and horseshoe kidney. *Ann Vasc Surg.* 2004;18(6):725–728. doi: 10.1007/s10016-004-0076-8.
 20. O'Hara P.J., Hakim A.G., Hertzner N.R., Krajewski L.P., Cox G.S., Beven E.G. Surgical management of aortic aneurysm and horseshoe kidney: a review of a 31-year experience. *J Vasc Surg.* 1993;17(5):940–947. Available at: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00276-013-1229-7>.
 21. Canova G., Masini R., Santoro E., Bartolomeo S., Martini C., Becchi G. Surgical treatment of abdominal aortic aneurysm in association with horseshoe kidney. Three case reports and a review of technique. *Tex Heart Inst J.* 1998;25(3):206–210. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9782562?dopt=Abstract>.
 22. Armon M.P., Wenham P.W., Whitaker S.C., Gregson R.H., Hopkinson B.R. Common iliac artery aneurysms in patients with abdominal aortic aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 1998;15(3):255–257. doi: 10.1016/s1078-5884(98)80186-x.
 23. Ikeda A., Tsukada T., Konishi T., Matsuzaki K., Jikuya T., Hiramatsu Y. Open surgical repair for a ruptured abdominal aortic aneurysm with a horseshoe kidney. *Ann Vasc Dis.* 2015;8(1):52–55. doi: 10.3400/avd.cr.14-00099.
 24. Stroosma O.B., Kootstra G., Schurink G.W. Management of aortic aneurysm in the presence of a horseshoe kidney. *Br J Surg.* 2001;88(4):500–509. doi: 10.1046/j.1365-2168.2001.01718.x.
 25. Connelly T.L., McKinnon W., Smith R.B. 3rd, Perdue G.D. Abdominal aortic surgery and horseshoe kidney. *Arch Surg.* 1980;115(12):1459–1463. doi: 10.1001/archsurg.1980.01380120031008.
 26. Obidike S., Woha A., Aftab F. Fused ureters in patient with horseshoe kidney and abdominal aortic aneurysm. *J Surg Case Rep.* 2014;2014(11):rju113. doi: 10.1093/jscr/rju113.
 27. Banerjee B., Brett I. Ultrasound diagnosis of horseshoe kidney. *Br J Radiol.* 1991;64(766):898–900. doi: 10.1259/0007-1285-64-766-898
 28. Chihara S., Fujino T., Matsuo H., Hidaka A. Surgical treatment of abdominal aortic aneurysm associated with horseshoe kidney: symphysiotomy using harmonic focus. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;20:922–925. doi: 10.5761/atcs.cr.13-00115.

29. McIlhenny C., Scott R.N. Abdominal aortic aneurysm in association with horseshoe kidney. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2002;23(6):556–558. doi: 10.1053/ejvs.2002.1624.
30. Чехоева О.А., Бурякина С.А., Алимурзаева М.З., Гонтаренко В.Н. Аневризма инфраренального отдела аорты в сочетании с подковообразной почкой: клиническое наблюдение. *Медицинская визуализация.* 2016;(3):63–70. Режим доступа: <https://medvis.vidar.ru/jour/article/view/281>.
31. Зотиков А.Е., Адырхаев З.А., Ивандаев А.С., Кожанова А.В., Казеннов В.В., Тимина И.Е. и др. Резекция аневризмы брюшного отдела аорты у пациентов с пересаженной почкой. *Трансплантология.* 2017;9(2):108–112. doi: 10.23873/2074-0506-2017-9-2-108-112.
32. Виноградов О.А., Белов Ю.В., Дзюндзя А.Н. Хирургическое лечение аневризмы брюшной аорты в сочетании с синдромом Лериша у больного с подковообразной почкой. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* 2014;4:49–52. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/khirurgiya-zhurnal-im-n-i-pirogova/2014/4/030023-12072014411>.

REFERENCES

1. De Virgilio C., Glociczki P. Aortic reconstruction in patients with horseshoe or ectopic kidneys. *Semin Vasc Surg.* 1996;9(3):245–252. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8893423>.
2. Glock Y., Blasevich R., Laghzaoui A., Roux D., Fournial G. Abdominal aortic aneurysm and congenital pelvic kidney. A rare association. *Tex Heart Inst J.* 1997;24(2):131–133. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9205990>.
3. Natsis K., Piagkou M., Skotsimara A., Protogerou V., Tsitouridis I., Skandalakis P. Horseshoe kidney: a review of anatomy and pathology. *Surg Radiol Anat.* 2014;36(6):517–526. doi: 10.1007/s00276-013-1229-7.
4. Taghavi K., Kirkpatrick J., Mirjalili S.A. The horseshoe kidney: surgical anatomy and embryology. *J Pediatr Urol.* 2016;12(5):275–280. doi: 10.1016/j.jpuro.2016.04.033.
5. De Caridi G., Massara M., Greco M., Mastrojeni C., Serra R., Salomone I., et al. Surgical treatment of a voluminous infrarenal abdominal aortic aneurysm with horseshoe kidney: tips and tricks. *Ann Vasc Dis.* 2015;8(4):324–327. doi: 10.3400/avd.cr.15-00083.
6. Charchyan E.R., Stepanenko A.B., Gens A.P., Skvortsov A.A., Karapetyan A.kh. Surgical treatment of patients with abdominal aortic aneurysm and horseshoe kidney. *Russian Journal of Cardiology and Cardiovascular Surgery = Kardiologiya i serdechno-sosudistaya khirurgiya.* 2015;8(4):83–85. (In Russ.) doi: 10.17116/kardio20158483-85.
7. Papin E. *Chirurgie du Rein. Anomalies du Rein.* Paris; 1928:205–220.
8. Graves F.T. The arterial anatomy of congenitally abnormal kidney. *Br J Surg.* 1969;56(7):533–541. doi: 10.1002/bjs.1800560717.
9. Boatman D.L., Cornell S.H., Kolln C.P. The arterial supply of horseshoe kidneys. *AJR.* 1971;113:447–451. doi: 10.2214/ajr.113.3.447.
10. Crawford E.S., Cosseli J.S., Safi H.J., Martin T.D., Pool J.L. The impact of renal fusion and ectopia on aortic surgery. *J Vasc Surg.* 1988;8(4):375–383. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3172375>.
11. Eisendrath D.N., Phifer F.M., Culver H.B. Horseshoe kidney. *Ann Surg.* 1925;8(25):735–764. doi: 10.1097/00000658-192511010-00009.
12. Frego M., Bianchera G., Angriman I., Pilon F., Fitta C., Miotto D. Abdominal aortic aneurysm with coexistent horseshoe kidney. *Surg Today.* 2007;37(7):626–630. doi: 10.1007/s00595-006-3451-y.
13. Ormand J.C. Diagnosis in arterial disease. *Surgical Clinics of North America.* 1956;36(1):177–191. doi: 10.1016/s0039-6109(16)34796-x.
14. Phelan J.T., Bernatz P.E., Deweerd J.H. Abdominal aortic aneurysm associated with a horseshoe kidney: report of a case. *Proc Staff Meet Mayo Clin.* 1957;32(4):77–81. Available at: <https://www.semanticscholar.org/paper/Abdominal-aortic-aneurysm-associated-with-a-kidney%3A-Phelan-Bernatz/d2e8933f4d0854eaa2d2e0512082314dda5eb193>.
15. Dahlen C.P., Frederick C., Schlumberger F.C. Surgery of the diseased horseshoe kidney. *The American Journal of Surgery.* 1957;93(3):405–412. doi: 10.1016/0002-9610(57)90830-9.
16. Bietz D.S., Merendino K.A. Abdominal aneurysm and horseshoe kidney: a review. *Annals of surgery.* 1975;181(3):333–341. doi: 10.1097/00000658-197503000-00015.
17. Scott R., DeBaey M.E., Mani P. Surgical correction of abdominal aortic disease in 8 patients with horseshoe kidney. *The Journal of urology.* 1969;102(1):21–26.

- doi: 10.1016/s0022-5347(17)62063-9.
18. Göksel O., Cinar B., Kömürçü G., Ahin S., Eren T. Surgical treatment of abdominal aortic aneurysms associated with horseshoe kidney. *Vascular*. 2006;14(1):27–31. doi: doi:10.2310/6670.2006.00002.
 19. Davidovic L.B., Kostic D.M., Jakovljevic N.S., Perisic M., Cinara I.S., Cvetkovic S.D., et al. Abdominal aortic surgery and horseshoe kidney. *Ann Vasc Surg*. 2004;18(6):725–728. doi: 10.1007/s10016-004-0076-8.
 20. O'Hara P.J., Hakim A.G., Hertzner N.R., Krajewski L.P., Cox G.S., Beven E.G. Surgical management of aortic aneurysm and horseshoe kidney: a review of a 31-year experience. *J Vasc Surg*. 1993;17(5):940–947. Available at: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00276-013-1229-7>.
 21. Canova G., Masini R., Santoro E., Bartolomeo S., Martini C., Becchi G. Surgical treatment of abdominal aortic aneurysm in association with horseshoe kidney. Three case reports and a review of technique. *Tex Heart Inst J*. 1998;25(3):206–210. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9782562?dopt=Abstract>.
 22. Armon M.P., Wenham P.W., Whitaker S.C., Gregson R.H., Hopkinson B.R. Common iliac artery aneurysms in patients with abdominal aortic aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 1998;15(3):255–257. doi: 10.1016/s1078-5884(98)80186-x.
 23. Ikeda A., Tsukada T., Konishi T., Matsuzaki K., Jikuya T., Hiramatsu Y. Open surgical repair for a ruptured abdominal aortic aneurysm with a horseshoe kidney. *Ann Vasc Dis*. 2015;8(1):52–55. doi: 10.3400/avd.cr.14-00099.
 24. Stroosma O.B., Kootstra G., Schurink G.W. Management of aortic aneurysm in the presence of a horseshoe kidney. *Br J Surg*. 2001;88(4):500–509. doi: 10.1046/j.1365-2168.2001.01718.x.
 25. Connelly T.L., McKinnon W., Smith R.B. 3rd, Perdue G.D. Abdominal aortic surgery and horseshoe kidney. *Arch Surg*. 1980;115(12):1459–1463. doi: 10.1001/archsurg.1980.01380120031008.
 26. Obidike S., Woha A., Aftab F. Fused ureters in patient with horseshoe kidney and abdominal aortic aneurysm. *J Surg Case Rep*. 2014;2014(11):rju113. doi: 10.1093/jscr/rju113.
 27. Banerjee B., Brett I. Ultrasound diagnosis of horseshoe kidney. *Br J Radiol*. 1991;64(766):898–900. doi: 10.1259/0007-1285-64-766-898
 28. Chihara S., Fujino T., Matsuo H., Hidaka A. Surgical treatment of abdominal aortic aneurysm associated with horseshoe kidney: symphysiotomy using harmonic focus. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;20:922–925. doi: 10.5761/atcs.cr.13-00115.
 29. McIlhenny C., Scott R.N. Abdominal aortic aneurysm in association with horseshoe kidney. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2002;23(6):556–558. doi: 10.1053/ejvs.2002.1624.
 30. Chekhoeva O.A., Buryakina S.A., Alimurzaeva M.Z., Gontarenko V.N. Infraarenal Aortic Aneurysm Concurrent with Horseshoe Kidney: Clinical Observation. *Meditsinskaya vizualizatsiya = Medical Visualization*. 2016;(3):63-70. (In Russ.) Available at: <https://medvis.vidar.ru/jour/article/view/281>.
 31. Zotikov A.E., Adyrkhaev Z.A., Ivandaev A.S., Kozhanova A.V., Kazennov V.V., Timina I.E., et al. Resection of the abdominal aorta aneurysm in a patient with a transplanted kidney. *Transplantologiya = The Russian Journal of Transplantation*. 2017;9(2):108–112. (In Russ.) doi: 10.23873/2074-0506-2017-9-2-108-112.
 32. Vinogradov O.A., Belov Iu.V., Dziundzia A.N. Surgical treatment of abdominal aorta aneurysm in combination with Leriche's syndrome in patient with fused kidney. *Khirurgiya. Zhurnal imeni N.I. Pirogova Pirogov = Russian Journal of Surgery*. 2014;4:49–52. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/khirurgiya-zhurnal-im-n-i-pirogova/2014/4/030023-12072014411>.

Информация об авторах:

Зотиков Андрей Евгеньевич, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник, хирург отделения хирургии сосудов, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27; e-mail: aezotikov@gmail.com

Гонтаренко Владимир Николаевич, к.м.н., сердечно-сосудистый хирург, научный сотрудник отделения сосудистой хирургии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27; e-mail: gontares@mail.ru

Ивандаев Александр Сергеевич, к.м.н., сердечно-сосудистый хирург отделения сосудистой хирургии, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница им М.П. Кончаловского» Департамента здравоохранения города Москвы; 124489, Россия, Москва, Зеленоград, ул. Каштановая аллея, д. 2, стр. 1

Цыганков Владимир Николаевич, д.м.н., миниинвазивный сосудистый хирург долгопрудненской центральной городской больницы; Долгопрудненская центральная городская больница; 141704, Московская обл., Долгопрудный, ул. Павлова, д. 2

Кутювая Александра Сергеевна, ординатор отделения сосудистой хирургии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27; e-mail: Alexandra.1996@mail.ru

Information about the authors:

Andrey E. Zotikov, Corr. Member of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Leading Researcher, Surgeon of the Vascular Surgery Department, Federal State Budgetary Institution «A.V. Vishnevsky National Medical Research Institute of Surgery» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St, Moscow, 117997, Russia; aezotikov@gmail.com

Vladimir N. Gontarenko, Cand. of Sci. (Med.), Cardiovascular Surgeon, Researcher of the Department of Vascular Surgery, Federal State Budgetary Institution «A.V. Vishnevsky National Medical Research Institute of Surgery» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St, Moscow, 117997, Russia; e-mail: gontares@mail.ru

Aleksandr S. Ivandayev, Cand. of Sci. (Med.), Cardiovascular Surgeon of the Department of Vascular Surgery, Moscow State Budgetary Healthcare Institution «M. Konchalovskiy City Clinical Hospital» of the Department of Healthcare of Moscow; 2/1, Kashtanovaya alleya, Zelenograd 124489, Russia

Vladimir N. Tsygankov, Dr. of Sci. (Med.), Mini-invasive Vascular Surgeon at the Dolgoprudny Central City Hospital; Dolgoprudny Central City Hospital; 2, Pavlova Str., Dolgoprudny, Moscow Region, 141704, Russia

Aleksandra S. Kutovaya, Resident Physician, Vascular Surgery Department, Federal State Budgetary Institution «A.V. Vishnevsky National Medical Research Institute of Surgery» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St, Moscow, 117997, Russia; Alexandra.1996@mail.ru



РЕМЕДИУМ

ГРУППА

НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ
РЫНКЕ РОССИИ
С 1995 ГОДА

- Печатные издания для всех участников фармынка
- Комплексная рекламная поддержка клиентов
- Организация и проведение мероприятий
- Разработка информационных материалов для коммуникационных программ
- Разработка AR и VR в обучающих и POS-материалах



Ремедиум

С НАМИ ВЫ УСПЕШНЕЕ!

Тел.: 8 495 780 3425 • remedium@remedium.ru • www.remedium.ru



Обзорная статья/Review article

Особенности хирургического лечения гигантских атеросклеротических аневризм брюшного отдела аорты

А.Е. Зотиков, e-mail: aezotikov@gmail.com

А.Ф. Харазов, e-mail: harazik@mail.ru

А.С. Кутювая[✉], ORCID: 0000-0001-7910-6665, e-mail: alexandra.1996@mail.ru

Е.Г. Мыльцев, e-mail: hessrud@gmail.com

Д.А. Лаврентьев, ORCID: 0000-0002-6480-6084, e-mail: lavrdoc94@gmail.com

В.А. Кульбак, e-mail: kulbachok@mail.ru

В.Г. Азнауров, e-mail: vaznaurov@ya.ru

Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27

Резюме

Статья посвящена особенностям хирургического лечения гигантских атеросклеротических аневризм брюшного отдела аорты. Гигантские аневризмы диаметром более 10 см являются крайне редкой патологией. В англоязычной литературе описано всего 33 наблюдения хирургического лечения пациентов с данной патологией. В статье приведены данные эпидемиологии на основе изученных нами публикаций. Представлены и проанализированы клинические случаи, описанные как в отечественной, так и в зарубежной литературе. На основе данных создана сводная таблица, в которой представлена исчерпывающая информация по накопленному на данный момент опыту в лечении гигантских аневризм аорты. В НИИЦ хирургии им. А.В. Вишневского с 1993 по 2019 г. выполнено более 600 операций по поводу аневризм брюшного отдела аорты, из которых девять – вмешательства по поводу гигантских аневризм. На данный момент это является самым большим опытом хирургии гигантских аневризм аорты, накопленным в рамках одного учреждения. В статье представлен анализ данных литературы в контексте результатов собственных наблюдений. Подробно обсуждены аспекты выбора метода хирургического лечения, преимущества и недостатки как открытых вмешательств, так и эндоваскулярных операций. Обсуждены особенности выбора хирургического доступа, подробно изложена техника выделения шейки аневризмы с детальным разбором дальнейшего хода операции. Представлен обширный визуальный материал – данные КТ, КТ-ангиографии, интраоперационных фотографий. Проанализированы исходы вмешательств, летальность послехирургического лечения гигантских аневризм – 0%, существенного отличия в morbidity нет в сравнении с хирургией аневризм меньшего размера.

Ключевые слова: гигантские аневризмы аорты, эндоваскулярная хирургия, аневризмэктомия, эндопротез, эндолик, аневризма аорты

Для цитирования: Зотиков А.Е., Харазов А.Ф., Кутювая А.С., Мыльцев Е.Г., Лаврентьев Д.А., Кульбак В.А., Азнауров В.Г. Особенности хирургического лечения гигантских атеросклеротических аневризм брюшного отдела аорты. *Атеротромбоз*. 2019;(2):116-128. doi: 10.21518/2307-1109-2019-2-116-128

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Aspects of surgical treatment of giant atherosclerotic abdominal aortic aneurysms

Andrey E. Zotikov, e-mail: aezotikov@gmail.com

Aleksandr F. Kharazov, e-mail: harazik@mail.ru

Aleksandra S. Kutovaya[✉], ORCID 0000-0001-7910-6665, e-mail: alexandra.1996@mail.ru

Evgeniy G. Myl'tsev, e-mail: hessrud@gmail.com

Dmitriy A. Lavrent'ev, ORCID 0000-0002-6480-6084, e-mail: lavrdoc94@gmail.com

Vladimir A. Kul'bak, e-mail: kulbachok@mail.ru

Vladimir G. Aznaurov, e-mail: vaznaurov@ya.ru

A.V. Vishnevsky National Medical Research Institute of Surgery; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

The article deals with some aspects of surgical treatment of giant atherosclerotic abdominal aortic aneurysms. Giant aneurysms measuring more than 10 cm in diameter are an extremely rare disorder. A total of 33 observations of surgical treatment of patients with this disorder are described in the English language literature. This article provides epidemiology data based on the

publications we studied. Clinical cases described in both domestic and foreign literature are presented and reviewed. A summary table has been created on the basis of the data, which provides comprehensive information on the experience accumulated over the given time in the treatment of gigantic aortic aneurysms. Over 600 surgeries for abdominal aortic aneurysms, of which nine interventions for gigantic aneurysms, have been performed in A.V.Vishnevsky National Medical Research Institute of Surgery. So far, this is the largest experience in surgery of gigantic aortic aneurysms accumulated in one institution. The article presents an analysis of literature data in the context of the results of our own observations. The aspects of choosing the surgical treatment method, the advantages and disadvantages of both open interventions and endovascular operations were considered in detail. The authors described in detail the features of the choice of surgical access, the technique for isolating the aneurysm neck with a detailed analysis of the further course of the operation. Extensive visual material is presented such as CT-, CT angiography scans, intraoperative photographs. The outcomes of interventions are analysed, the mortality rate of post-surgical treatment of giant aneurysms is 0%, there is no significant difference in morbidity in comparison with surgery of smaller aneurysms.

Keywords: giant aortic aneurysms, endovascular surgery, aneurysmectomy, endoprosthesis, endoleak, aortic aneurysm

For citation: Zotikov A.E., Kharazov A.F., Kutovaya A.S., Myltsev E.G., Lavrent'ev D.A., Kul'bak V.A., Aznaurov V.G. Aspects of surgical treatment of giant atherosclerotic abdominal aortic aneurysms. *Aterotromboz = Atherothrombosis*. 2019;(2):116-128. (In Russ.) doi: 10.21518/2307-1109-2019-2-116-128

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

ВВЕДЕНИЕ

Подходы к хирургическому лечению аневризм брюшного отдела аорты достаточно хорошо разработаны сосудистыми хирургами. В последние годы в англоязычной и отечественной литературе в основном обсуждаются исследования, посвященные изучению сравнительных результатов открытых и эндоваскулярных вмешательств. В то же время остается спорным ряд вопросов хирургического лечения больных с аневризмами при подковообразной почке, тазовой эктопии, ретроперитонеальном фиброзе, с воспалительной и гигантской аневризмам. В последние годы аневризмы размерами 4,1–4,9 см в диаметре обозначаются как «малые», аневризмы размером 5,0–5,9 см – как «средние», 6,0 см и более – как «большие» [1]. В то время как четких критериев «гигантских» аневризм не выработано, ряд авторов считают, что критерием включения аневризмы в группу «гигантских» является диаметр 10 см и более [1], другие – более 13 см [2].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ГИГАНТСКИХ АНЕВРИЗМ

Редкая встречаемость гигантских аневризм брюшной аорты обусловлена рядом факторов. С одной стороны, ранняя диагностика и выработанные показания для хирургических вмешательств позволяют проводить плановые

операции у подавляющего большинства пациентов при размере аневризмы 5,5–6,5 см. С другой стороны, при диаметре аневризмы более 8 см риск разрыва составляет от 30 до 50% в год [3], и больные не доживают до увеличения размеров аневризмы более 10 см. По данным Conway, у больных с аневризмами размером более 7 см разрыв аневризм происходил в среднем в течение 9 мес. [4]. В обзоре Vascular Study Group of New England частота встречаемости гигантских аневризм составила 0,1% из 4045 пациентов с аневризмами брюшной аорты [5]. На сегодняшний день факторов, препятствующих разрыву аневризм брюшной аорты больших размеров, не установлено [2]. Возможно, это связано с эластическим каркасом стенки аорты и активностью металлопротеиназ. Всего в англоязычной литературе с 1993 по 2016 г. описано 33 случая хирургического лечения гигантских аневризм диаметром 10 см и более, из них в 26 случаях – 13 см и более [2, 5–29] (табл. 1). Существуют и аневризмы-«рекордсмены»: четверо пациентов оперированы при диаметре аневризмы 25 см и более [2, 6, 20, 21]. Наибольшая по размерам аневризма, описанная в литературе, достигала диаметра 25,6 см. Это наблюдение было опубликовано в 2014 г.: пациент 79 лет был оперирован

ТАБЛИЦА 1. Доступные литературные данные и опыт авторов по хирургическому лечению гигантских AAA TABLE 1. Available literature and authors' experience on the surgical treatment of giant AAA														
Автор	Год	Возраст	Пол	Диаметр (мм)	Локализация	Поражение подвздошных артерий	Течение	Доступ	Прежалтие	Тип протеза	Осложнения	Койко-дни	Исход	Наблюдение (мес.)
Krivins [2]	1993	69	М	250	Инфраренальная	Билатеральное поражение	Асимптомное	Срединная лапаротомия	Ниже почечных артерий	Дакроновый 22x10	Нет	12	Жив	94
Shafei [10]	1994	84	М	150	Инфраренальная	Нет данных	Разрыв	Срединная лапаротомия	Нет данных	Линейный дакроновый	Нет	12	Жив	Нет данных
Schubert [26]	1995	75	М	135	Инфраренальная	Билатеральное поражение	Разрыв	Срединная лапаротомия	Ниже почечных артерий	Дакроновый 20x10	Нет	Нет данных	Жив	48
Villas-Cabello [2]	1997	74	М	200	Инфраренальная	Билатеральное поражение	Хронический разрыв	Срединная лапаротомия	Ниже почечных артерий	Дакроновый 26/22x10	Нет	7	Жив	12
Mii [7]	1999	64	М	100	Инфраренальная	Билатеральное поражение	Отграниченный разрыв	Срединная лапаротомия	Нет данных	Дакроновый 20x10	Нет	14	Жив	12
Woolgar [8]	2001	69	Ж	150	Инфраренальная (мультифакторная дегенерация)	Нет	Асимптомное	Нет данных	Нет данных	Линейный дакроновый	Нет	Нет данных	Жив	Нет данных
Bayam [9]	2007	76	М	150	Инфраренальная	Билатеральное поражение	Симптомное	Нет данных	Ниже почечных артерий	Бифуркационный дакроновый	Нет	19	Жив	6
Vural [11]	2007	73	М	160	Торako-абдоминальная аневризма IV типа	Нет	Симптомное	Срединная стерно-лапаротомия	Глубокий гипотермический циркуляторный арест	Линейный дакроновый	Нет	15	Жив	7
		69	М	100	Юкстаренальная	Нет	Симптомное	Срединная стерно-лапаротомия	Глубокий гипотермический циркуляторный арест	Нет данных	Нет	12	Жив	12
Ferrero [12]	2009	89	М	150	Инфраренальная	Нет	Разрыв	Срединная лапаротомия	Нет данных	Дакроновый 16x8	Нет	18	Жив	Нет данных

Автор	Год	Возраст	Пол	Диаметр (мм)	Локализация	Поражение подвздошных артерий	Течение	Доступ	Перекатие	Тип протеза	Осложнения	Койко-дни	Исход	Наблюдение (мес.)
Magas [6]	2009	74	М	250	Инфраренальная	Билатеральное поражение	Разрыв	Нет данных	На уровне диафрагмы	Не протезировали	Интра-операционная остановка сердца		Смерть	-
		80	М	140	Инфраренальная	Нет	Разрыв и аорто-кавальная фистула	Средняя лапаротомия	Нет данных	Дакроновый 20 10	Поли-органная недостаточность	3	Смерть	-
		94	М	130	Инфраренальная	Нет	Разрыв	Средняя лапаротомия	На уровне диафрагмы	Дакроновый 20 10	Нет	8	Жив	Нет данных
Ebaugh [13]	2010	74	М	150	Инфраренальная	Левая ОПА	Асимптомное	Нет данных	Нет данных	Дакроновый 16 8	Нет	15	Жив	Нет данных
Mumoli [14]	2010	88	М	110	Инфраренальная	Правая ОПА	Асимптомное	Нет данных	Нет данных	Бифуркационный дакроновый	Нет	Нет данных	Жив	1
West [15]	2010	74	М	120	Юкстаренальная (воспалительная)	Нет	Симптомное	Средняя лапаротомия	Нет данных	Дакроновый 16 8	Нет	7	Жив	1
Ouyang [16]	2010	77	М	101	Юкстаренальная	Нет	Симптомное	Бедренный	Без перекатия	Фенестрированный эндопротез	Нет	14	Жив	12
Rosag [27]	2010	65	М	100	Юкстаренальная	Билатеральное поражение	Асимптомное	Нет данных	Выше почечных. Мягкая гипотермия с подмышечно-бедренным обходом с использованием АИК	Дакроновый 20 10	Нет	6	Жив	1,5
Rossini [17]	2013	75	М	107	Инфраренальная	Правая ОПА	Симптомное	Средняя лапаротомия	Нет данных	ПТФЭ 16 8	Нет	12	Жив	Нет данных
Kallappa [2]	2013	35	М	147	Юкстаренальная	Билатеральное поражение	Симптомное	Средняя лапаротомия	Нет данных	Дакроновый 16 8	Нет	5	Жив	8

ТАБЛИЦА 1. Доступные литературные данные и опыт авторов по хирургическому лечению гигантских ААА
TABLE 1. Available literature and authors' experience on the surgical treatment of giant AAA

ТАБЛИЦА 1. Доступные литературные данные и опыт авторов по хирургическому лечению гигантских AAA
TABLE 1. Available literature and authors' experience on the surgical treatment of giant AAA

Автор	Год	Возраст	Пол	Диаметр (мм)	Локализация	Поражение подвздошных артерий	Течение	Доступ	Прежаление	Тип протеза	Осложнения	Койко-дни	Исход	Наблюдение (мес.)
Sakakura [18]	2013	90	Ж	150	Инфраренальная	Нет	Симптомное (желтуха)	Не оперирована	Не оперирована	Не оперирована	Не оперирована	Смерть	—	
Sno [19]	2014	75	М	135	Инфраренальная	Билатеральное поражение	Разрыв	Средняя лапаротомия	Ниже почечных артерий	Дакроновый 14x7	Панкреатит, парапротеиновая инфекция	17	Жив	24
Rodriguez [20]	2014	79	М	256	Инфраренальная	Нет	Разрыв	Средняя лапаротомия	Выше почечных артерий	Линейный дакроновый	Острая почечная недостаточность, дыхательная недостаточность	39	Жив	Нет данных
Pijic [23]	2014	76	М	133	Инфраренальная	Нет	Разрыв	Нет данных	Нет данных	Линейный ПТФЭ	Нет	10	Жив	Нет данных
Yoshida [21]	2015	73	Ж	250	Инфраренальная	Нет	Разрыв и аорто-энтеральная фистула	Бедренный	Без переклатия	Эндопротез	Респираторный дистресс-синдром	8	Смерть	—
Ullery [5]	2015	80	М	132	Инфраренальная	Билатеральное поражение	Симптомное	Нет данных	Нет данных	Дакроновый 16x8	Несостоятельность послеоперационной раны	26	Жив	Нет данных
		71	М	155	Юкстаренальная	Нет	Симптомное	Нет данных	Выше почечных артерий	Дакроновый 18x9	Нет	6	Жив	Нет данных
		71	М	148	Инфраренальная	Нет	Ограниченный разрыв	Нет данных	Выше почечных артерий	Нет данных	Острая почечная недостаточность	11	Жив	Нет данных
Aurelian [24]	2017	64	М	198	Инфраренальная	Нет данных	Разрыв, симптомное	Нет данных	Ниже почечных артерий	Дакроновый 16x8	Ишемический колит, инфектит почек, аспирационная пневмония, респираторный дистресс-синдром, септический шок	3-я неделя	Смерть	—

ТАБЛИЦА 1. Доступные литературные данные и опыт авторов по хирургическому лечению гигантских AAA
TABLE 1. Available literature and authors' experience on the surgical treatment of giant AAA

Автор	Год	Возраст	Пол	Диаметр (мм)	Локализация	Поражение подвздошных артерий	Течение	Доступ	Прежалтие	Тип протеза	Осложнения	Койко-дни	Исход	Наблюдение (мес.)
Droz [25]	2017	60	М	180	Инфраренальная	Билатеральное поражение	Асимптомное	Нет данных	Ниже почечных артерий	Полиэстеровый 16×8	Нет	6	Жив	3
Duijzer [22]	2018	76	М	206	Инфраренальная	Нет	Разрыв, сим-птомное	Нет данных	Ниже почечных артерий	Линейный ПФЭ	Нет	8	Жив	48
Kosaalan [29]	2018	67	М	229	Юкстаренальная	Левая ОПА	Эндолик IA типа через 7 лет после EVAR*	Перед-небоковая торако-томия слева и средняя лапаротомия	Выше почечных артерий	Бифуркационный дакроновый	Ацидоз	1	Смерть	-
Meekel [28]	2019	83	М	180	Юкстаренальная	Билатеральное поражение	Повторный разрыв через 5 лет после EVAR, осложненного эндоликами III и IA типа	Нет данных	Ниже почечных артерий	Полиэстеровый 20×10	Нет	7	Жив	6
Опыт хирургического лечения гигантских AAA НИИЦ хирургии им. А.В. Вишневского														
Пациент О.	2006	78	М	100	Инфраренальная	Нет	Симптомное	Срединная лапаротомия	Ниже почечных артерий	Линейный «Север»	Нет	8	Жив	Нет данных
Пациент С.	2009	61	М	100	Инфраренальная	Правая ОПА	Симптомное	Срединная лапаротомия	Ниже почечных артерий	Бифуркационный «Север»	Нет	9	Жив	12 мес.
Пациент М.	2012	66	М	100	Инфраренальная	Нет	Асимптомное	Срединная лапаротомия	Ниже почечных артерий	Линейный «Полилиз»	Нет	7	Жив	36 мес., смерть в 2015 году от рака легких
Пациент Ш.	2016	54	М	100	Инфраренальная	Нет	Асимптомное	Срединная лапаротомия	Ниже почечных артерий	Линейный «Гортекс»	П/о грыжа	18	Жив	44 мес.
Пациент Ж.	2001	51	М	104	Интер-инфраренальная	Нет	Симптомное	ТФЛТ	Выше почечных артерий	Бифуркационный «Басек»	Диастаз краев п/о раны	30	Жив	120 мес.

Автор	Год	Возраст	Пол	Диаметр (мм)	Локализация	Поражение подвздошных артерий	Течение	Доступ	Прежащие	Тип протеза	Осложнения	Койко-дни	Исход	Наблюдение (мес.)
Пациент К.	2016	56	М	109	Инфраренальная	Нет	Симптомное	ФЛП	Выше почечных артерий	Линейный «Гортекс»	Нагноение лапаротомной раны	21	Жив	40 мес.
Пациент С.	2003	57	М	118	Инфраренальная	Нет	Асимптомное	Средняя лапаротомия	Ниже почечных артерий	Линейный «Север»	Нет	16	Жив	Нет данных
Пациент С.	2017	71	М	150	Инфраренальная	Правая ОПА	Симптомное	Средняя лапаротомия	Выше почечных артерий	Бифуркационный «Экофлон»	Нет	9	Жив	27 мес.
Пациент К.	2019	79	М	100	Инфраренальная	Нет	Асимптомное	Средняя лапаротомия	Ниже почечных артерий	Линейный «Экофлон»	Нет	10	Жив	6 мес.

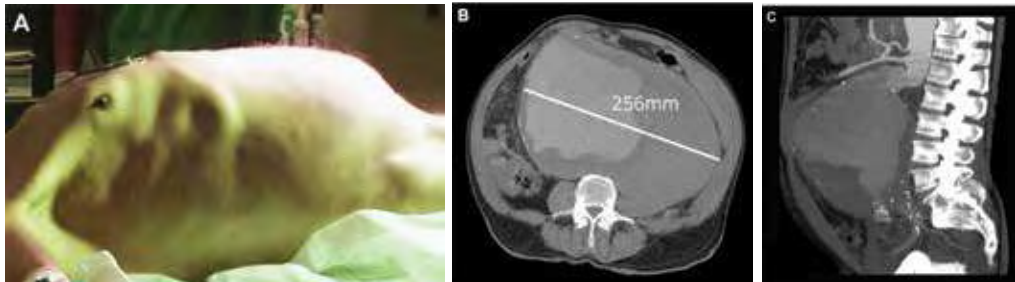
ТАБЛИЦА 1. Доступные литературные данные и опыт авторов по хирургическому лечению гигантских AAA
TABLE 1. Available literature and authors' experience on the surgical treatment of giant AAA

доктором Родригесом с коллегами по поводу разрыва [20]. Послеоперационный период осложнился острой почечной недостаточностью и дыхательной недостаточностью, в связи с этим проводился гемодиализ в течение более 30 дней. Пациент был выписан из стационара на 39 день. Отдаленные результаты этой операции неизвестны.

Большинство авторов, опубликовавших результаты хирургического лечения пациентов с гигантской аневризмой брюшной аорты, имели единичный опыт операции при данной патологии. Один из авторов описал два наблюдения [11] и двое описали по три наблюдения [5, 6].

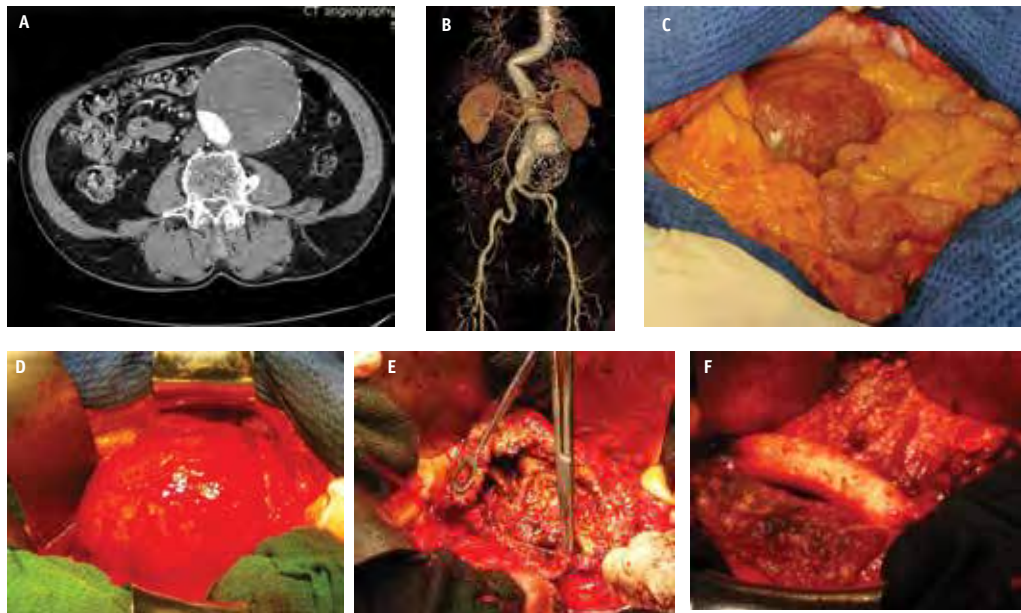
Обращают на себя внимание два случая развития гигантских AAA после ранее проведенного эндопротезирования по поводу AAA [28, 29]. В обоих случаях первично было проведено гибридное хирургическое вмешательство в объеме EVAR унилатеральным эндопротезом с бедренно-бедренным шунтированием. В одном случае пациент первично перенес эндопротезирование разорвавшейся AAA диаметром 90 мм, спустя 2 года диагностирован эндолик III типа и увеличение диаметра AAA до 120 мм, по этому поводу проведено эндопротезирование подвздошной артерии с переходом на дистальную ветвь ранее установленного эндопротеза; спустя еще 3 года произошел повторный разрыв AAA и диагностирован эндолик IA типа, а диаметр AAA достиг 180 мм [28]. Во втором случае была проведено эндопротезирование по поводу разрыва AAA диаметром 62 мм; в первый год наблюдения был обнаружен эндолик II типа из нижней брыжеечной артерии, который удалось устранить путем эмболизации спиралью; на 7-й год наблюдения пациент был экстренно оперирован в связи с развитием клиники гиповолемического шока. При обследовании выявлено увеличение диаметра аневризмы до 229 мм, и на фоне эндолика типа IA, к сожалению, через 6 ч после проведенной операции пациент скончался.

РИСУНОК 1. Наибольшая из описанных гигантских аневризм брюшного отдела аорты (из: [20]):
FIGURE 1. The largest of the described giant abdominal aortic aneurysms (from: [20])



А – вид пациента сбоку, контурированная аневризма; В, С – КТ-ангиограмма абдоминальной аорты

РИСУНОК 2. Пациент К. Аневризма инфраренального отдела аорты диаметром 10,0 см
FIGURE 2. Patient K. Aneurysm of the infrarenal aorta measuring 10 cm in diameter



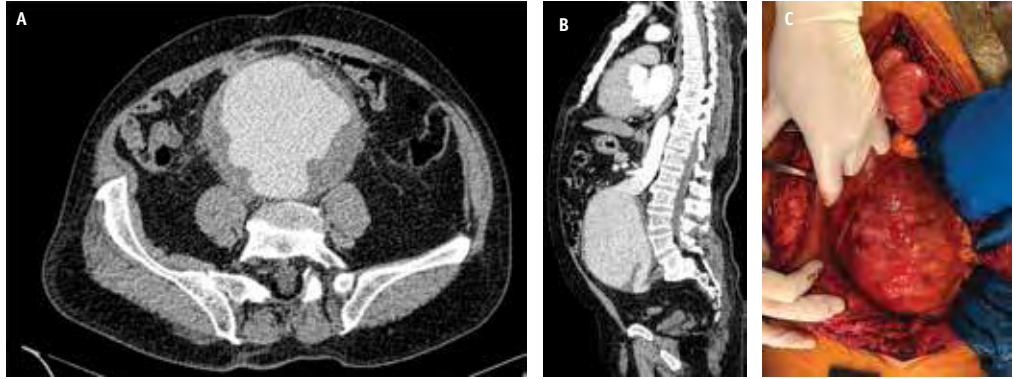
А – КТ-ангиограмма (аксиальный срез); В – 3D-реконструкция; С – вид гигантской аневризмы после лапаротомии; D – выделенная аневризма; Е – вскрытая полость аневризматического мешка; F – рана после протезирования аорты

В НИИЦ хирургии им. А.В. Вишневского с 1993 по 2019 г. выполнено более 600 операций по поводу аневризм брюшного отдела аорты, из которых девять – вмешательства

по поводу гигантских аневризм. Диаметр аневризм у семи больных был от 100 до 110 мм, у одного больного – от 111 до 120 мм и у одного пациента – 150 мм.

РИСУНОК 3. Пациент С. Аневризма инфраренального отдела аорты диаметром 150 мм с эксцентрично расположенными тромботическими массами

FIGURE 3. Patient S. Aneurysm of the infrarenal aorta measuring 150 mm in diameter with eccentrically located thrombotic masses



А, В – КТ-ангиограмма (аксиальный срез), С – выделенная аневризма

ВЫБОР МЕТОДА ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

Подавляющее большинство пациентов с гигантскими аневризмами, случаи которых описаны в литературе, были оперированы открытым путем. Это связано с тем, что при гигантских аневризмах очень часто наблюдается выраженный изгиб шейки аневризмы (более 60°) или короткая шейка. Часто встречающийся пристеночный тромбоз может затруднять проксимальную фиксацию эндопротеза в просвете шейки аневризмы. На данный момент имеются только два сообщения об эндоваскулярном лечении гигантских AAA. Первое [16] – сообщение об эндоваскулярном лечении симптомной параренальной аневризмы. Второе наблюдение представлено в [21]; здесь использован стандартный бифуркационный эндопротез при лечении пациента с гигантской AAA. Авторы отмечали, что в обоих случаях эндопротезирование сопровождалось значительными техническими трудностями. Так, в первом случае потребовалась установка браншированного эндопротеза, что было связано с проблемой

позиционирования. Оба случая демонстрируют, что из-за множественных анатомических ограничений эндоваскулярное лечение гигантских аневризм аорты связано с рядом особенностей.

ХИРУРГИЧЕСКАЯ ТЕХНИКА И ТРУДНОСТИ ПРИ ГИГАНТСКИХ АНЕВРИЗМАХ БРЮШНОЙ АОРТЫ

Хирургический доступ. На операциях по поводу гигантских AAA применяются полная срединная и поперечная лапаротомия. При распространении аневризмы на супраренальный отдел аорты методом доступа остается торакофренолюмботомия по 9-му межреберью слева. Билатеральный субкостальный доступ может явиться альтернативой торакофренолюмботомии и обеспечить удобную экспозицию и контроль над проксимальным отделом брюшной аорты при юкстаренальных и супраренальных аневризмах. Кроме того, этот доступ облегчает манипуляции на аорте в месте отхождения почечных артерий и чревного ствола. При наличии гигантской аневризмы аорты часто требуется пережатие почечных артерий [6].

Выделение шейки аневризмы. Гигантские аневризмы нарушают синтопию органов в брюшной полости и забрюшинном пространстве. Масс-эффект аневризмы приводит к смещению брыжейки кишки и левой почки. Большие размеры аневризматического мешка осложняют мобилизацию шейки аневризмы и подвздошных артерий. В литературе отмечено, что наложение зажима на проксимальную шейку аневризмы ниже места отхождения почечных артерий может быть затруднено [6]. Инфраренальный отдел аорты часто ограничен сверху левой почечной веной, перекидывающейся спереди от аорты слева направо, и такое ограничение может способствовать образованию извитости аорты [5, 6]. При гигантских AAA имеются плотные сращения аневризматического мешка с прилежащими органами брюшной полости, особенно это часто встречается при гигантских AAA воспалительного генеза.

Для наложения зажима на шейку аневризмы, которая, как правило, прикрыта верхним полюсом аневризмы, можно использовать три приема:

Выделение аорты через малый сальник (в этом случае снижается риск повреждения аорты и левой почечной вены, но может увеличиваться время пережатия аорты выше почечных артерий). По мнению ряда авторов, пережатие аорты выше уровня чревного ствола является безопасным методом, позволяющим выполнить реконструкцию аорты без существенного увеличения риска осложнений [2].

Перевязка нижней брыжечной вены, выделение верхнего края левой почечной вены и наложение зажима на аорту выше почечных артерий.

Перевязка левой почечной вены во время открытой реконструкции AAA. Этот прием значительно улучшает обзор проксимальной части аневризматического мешка, что облегчает пережатие аорты и реконструктивный этап с наложением проксимального анастомоза между аортой

и протезом. Опыт Миланского института San Raffaele показал, что эта процедура достаточно безопасна, однако пересечение левой почечной вены возможно при условии сохранения надпочечниковой и гонадной вен, в противном случае требуется ее восстановление [2].

Другим решением проблемы ограниченно доступа к шейке аневризмы является введение баллона-окклюдера в просвет аорты через периферический артериальный доступ. Еще одним приемом является использование аортального компрессора. Мы в двух случаях использовали этот прием, что было продиктовано сложностями выделения супраренального отдела аорты. Установление контроля над проксимальным отделом аорты – наиболее сложный этап операции

Основной этап операции. Вскрытие аневризматического мешка открывает вид на широкую шейку мешка, которая может быть использована для наложения анастомоза стандартным способом. В большинстве случаев левая почечная вена отводится кверху, иногда книзу в зависимости от анатомических особенностей для облегчения наложения проксимального анастомоза.

Дистальный анастомоз формируется с бифуркацией аорты в случае линейного протезирования аорты и с подвздошными, а иногда бедренными артериями в случае бифуркационного протезирования. Как уже было отмечено выше, часто встречается аневризматическое расширение и патологическая извитость подвздошных артерий [6]. Чаще всего расширение аорто-подвздошного сегмента заканчивается на уровне общих подвздошных артерий, что позволяет выполнить стандартное аорто-би-подвздошное протезирование без реваскуляризации внутренней подвздошной артерии. В некоторых случаях аневризматический мешок включает в себя дистальные отделы подвздошных артерий. В этой ситуации восстановление внутренних подвздошных артерий может быть затруднено даже

при формировании анастомоза с применением парашютной методики [2].

При больших и пролонгированных аневризмах подвздошных артерий и затруднениях при наложении зажима на интактный участок артерии мы использовали технику введения катетера Фолея через вскрытый просвет аневризматического мешка в просвет подвздошной артерии. Альтернативой использованию катетера Фолея может быть применение баллона большого диаметра для ангиопластики. При невозможности формирования дистального анастомоза с подвздошными артериями просвет артерий ушивается, а дистальный анастомоз формируется на уровне общих бедренных артерий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день в ИХВ накоплен самый большой опубликованный опыт лечения больных с гигантскими аневризмами брюшной аорты (девять пациентов с ААА диаметром 100 мм и более, из которых в одном случае диаметр ААА был 150 мм). В нашей серии наблюдений мы не имели летальных исходов, а риск послеоперационных осложнений значительно не отличается от рисков хирургического лечения ААА меньшего диаметра.

Поступила / Received 18.11.2019

Отрецензирована / Review 05.12.2019

Принята в печать / Accepted 06.12.2019

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Zarins C.K., Crabtree T., Bloch D.A., Arko F.R., Ouriel K., White R.A. Endovascular aneurysm repair at 5 years: Does aneurysm diameter predict outcome? *J Vasc Surg.* 2006;44(5):920–929. doi: 10.1016/j.jvs.2006.06.048.
- Castelli P.M., Piffaretti G., Laddaga S., Ferraro S., Franchin M. Complex abdominal aortic aneurysm open repair: giant aneurysm, venous anomalies and renal arteries anatomical variants. In: Chiesa R., Setacci C., Castelli P.M. (eds.). *Tips and tricks in open vascular surgery.* Torino, 2017.
- Brewster D.C., Cronenwett J.L., Hallett J.W.Jr., Johnston K.W., Krupski W.C., Matsumura J.S. Guidelines for the treatment of abdominal aortic aneurysms. Report of a subcommittee of the Joint Council of the American Association for Vascular Surgery and Society for Vascular Surgery. *J Vasc Surg.* 2003;37(5):1106–1117. doi: 10.1067/mva.2003.363.
- Conway K.P., Byrne J., Townsend M., Lane I.F. Prognosis of patients turned down for conventional abdominal aortic aneurysm repair in the endovascular and sonographic era: Szilagyi revisited? *J Vasc Surg.* 2001;33(4):752–757. doi: 10.1067/mva.2001.112800.
- Ullery B.W., Itoga N.K., Lee J.T. Giant Abdominal Aortic Aneurysms: A Case Series and Review of the Literature. *Vascular and Endovascular Surgery.* 2015;49(8):242–246. doi: 10.1177/1538574415617554.
- Maras D., Lioupis C., Moulakakis K.G., Sfyroeras G., Pavlidis P., Bountouris I., Bessias N., Andrikopoulos V. Giant abdominal aortic aneurysms: clinical and technical considerations. *Acta Chir Belg.* 2009;109:376–380. doi: 10.1080/00015458.2009.11680442.
- Mii S., Mori A., Yamaoka T., Sakata H. Penetration by a huge abdominal aortic aneurysm into the lumbar vertebrae: report of a case. *Surg Today.* 1999;29(12):1299–1300. doi: 10.1007/BF02482229.
- Woolgar J.D., Robbs J.V. Giant abdominal aortic aneurysm secondary to intimomedial mucoid degeneration. *Postgraduate Medical Journal.* 2001;77:782. doi: 10.1136/pgmj.77.914.782.
- Bayam L., Tait W.F., Macartney I.D. Successful repair of a giant abdominal aortoiliac aneurysm in a Jehovah's Witness. *Vascular and Endovascular Surgery.* 2007;41(5):460–462. doi: 10.1177/1538574407303172.
- Shefeh H., Attar A., Alebrahim K. Ruptured Large Abdominal Aortic Aneurysm in a Centenarian: A Case Report with a Favorable Outcome. *Vascular and Endovascular Surgery.* 1994;28(6):437–440. doi: 10.1177/153857449402800610.
- Vural H., Türk T., Göncü T., Yalçınkaya S., Yavuz S., Ozyazicioğlu A. Giant size abdominal aortic aneurysm repair using open proximal anastomosis under hypothermic circulatory arrest: a report of two cases. *J Vasc Surg.* 2007;46:363–365. doi: 10.1016/j.jvs.2007.03.018.
- Ferrero E., Gaggiano A., Berardi G., Ferri M., Piazza

- S., Viazzo A., et al. Giant infrarenal aortic aneurysm: a huge size of 15 cm on diameter. *Minerva Chir.* 2009;64:321–322. Available at: <https://www.minervamedica.it/en/journals/minerva-chirurgica/article.php?cod=R06Y2009N03A0321>.
13. Ebaugh J.L., Raffetto J.D. Images in clinical medicine. Giant abdominal aortic aneurysm. *N Engl J Med.* 2010;362(1):66. doi: 10.1056/NEJMicm0808225.
 14. Mumoli N., Invernizzi C., Luschi R., Carmignani G., Camaiti A., Bocci L., Milianelli S., et al. Images in cardiovascular medicine: Giant abdominal aortic aneurysm. *Circulation.* 2010;122(3):e392–393. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.946442.
 15. West C.A.Jr., Khan I.R., Doucet L., Boudreaux M.B., Johnson L.W. Giant pararenal abdominal aortic aneurysm. *Ann Vasc Surg.* 2010;24(7):950.e3–950.e6. doi: 10.1016/j.avsg.2010.01.013.
 16. Ouyang C., Liang H. Urgent interventional bilateral renal artery fenestration for giant pararenal abdominal aortic aneurysm with upper digestive tract obstruction. *J Vasc Surg.* 2010;52(4):1048–1051. doi: 10.1016/j.jvs.2010.05.009.
 17. Rossini A., Simoni G. Giant abdominal aortic aneurysm. *Vasc Med.* 2013;18(3):149–150. doi: 10.1177/1358863X13484962.
 18. Sakakura K., Takayashiki N., Tokuda Y., Satoh H. Biliary Tract Compression Caused by a Giant Abdominal Aneurysm. *Intern Med.* 2013;52(8):925. doi: 10.2169/internalmedicine.52.9121.
 19. Cho J., Jung H., Kim H.K., Huh S. Open Repair of Ruptured Huge Aorto-Iliac Aneurysm: Warning of Colon Ischemia. *Vasc Specialist Int.* 2014;30(2):76–79. doi: <https://doi.org/10.5758/vsi.2014.30.2.76>.
 20. Rodrigues H., Bastos Gonçalves F., Ferreira M.E. Giant aneurysm of the abdominal aorta. *J Vasc Surg.* 2014;59(3):826–827.
 21. Yoshida R.A., Yoshida W.B., Kolvenbach R., Jaldin R.G., Sobreira M.L., Hirga M. Endovascular repair of a complex giant infrarenal abdominal aortic aneurysm. *Vascular.* 2015;23(5):534–538. doi: 10.1177/1708538114552316.
 22. Duijzer C., Schuurts T.C., Wisselink W. Giant, 20 cm Diameter, Ruptured Abdominal Aortic Aneurysm: A Case Report. *EJVES Short Rep.* 2019;42:18–20. doi: 10.1016/j.ejvssr.2018.11.005.
 23. Piljić D., Tabaković M., Kusturica A., Piljić D., Hajdarević A., Klokočovnik T. Giant ruptured abdominal aortic aneurysm. *Saudi Med J.* 2014;35(10):1283–1284. Available at: <https://www.smj.org.sa/index.php/smj/article/view/9020/6613>
 24. Aurelian S.V., Adrian M., Dan B., Bruno S., Alexandru O., Catalin T., Octavian A. Giant Infrarenal Aortic Aneurysm Rupture Preceded by Left Lower Limb Motor Deficit. *Ann Vasc Surg.* 2017;43:317.e11–317.e14. doi: 10.1016/j.avsg.2017.03.182.
 25. Droz N.M., Miner J., Pecchioni L. An 18-cm unruptured abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg Cases Innov Tech.* 2017;3(1):16–19. doi: 10.1016/j.jvscit.2016.10.008.
 26. Schubert F. Giant aneurysm of the abdominal aorta. *Australian Radiology.* 1995;39(1):58–60. doi: 10.1111/j.1440–1673.1995.tb00233.x/
 27. Pocar M., Moneta A., Passolunghi D., Donatelli F. Femoro-axillary cardiopulmonary bypass for giant abdominal aortic aneurysm repair prior to staged cardiac operation for ischaemic cardiomyopathy. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2010;37(4):972–974. doi: 10.1016/j.ejcts.2009.09.033.
 28. Meekel J.P., van Schaik T.G., van Zeeland M.L.P., Yeung K.K., Hoksbergen A.W.J. Repeat Rupture of a Giant Abdominal Aortic Aneurysm after EVAR. *EJVES Short Rep.* 2019;42:15–17. doi: 10.1016/j.ejvssr.2018.12.001.
 29. Kocaaslan C., Aldag M., Kehlibar T., Yilmaz M., Aydin E., Ketenci B. Open repair of a type Ia endoleak

Информация об авторах:

Зотиков Андрей Евгеньевич, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник, хирург отделения хирургии сосудов, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27; e-mail: aezotikov@gmail.com

Харазов Александр Феликсович, к.м.н., старший научный сотрудник, хирург отделения сосудистой хирургии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27; e-mail: harazik@mail.ru

Куговая Александра Сергеевна, ординатор отделения сосудистой хирургии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27; e-mail: Alexandra.1996@mail.ru

Мыльцев Евгений Геннадьевич, ординатор отделения сосудистой хирургии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27; e-mail: hessrud@gmail.com

Лаврентьев Дмитрий Александрович, ординатор отделения сосудистой хирургии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27; e-mail: lavrdoc94@gmail.ru

Кульбак Владимир Алексеевич, к.м.н., научный сотрудник, хирург отделения хирургии сосудов, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27; e-mail: kulbachok@mail.ru

Азнауров Владимир Григорьевич, младший научный сотрудник отделения рентгенологии и магнитно-резонансных исследований, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А. В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27; e-mail: vaznaurov@ya.ru

Information about the authors:

Andrey E. Zotikov, Corr. Member of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Leading Researcher, Surgeon of the Vascular Surgery Department, Federal State Budgetary Institution «A.V. Vishnevsky National Medical Research Institute of Surgery» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia; aezotikov@gmail.com

Aleksandr F. Kharazov, Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher, Surgeon of Vascular Surgery Department, Federal State Budgetary Institution «A.V. Vishnevsky National Medical Research Institute of Surgery» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia; harazik@mail.ru

Aleksandra S. Kutovaya, Resident Physician, Vascular Surgery Department, Federal State Budgetary Institution «A.V. Vishnevsky National Medical Research Institute of Surgery» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia; Alexandra.1996@mail.ru

Evgeniy G. Myl'tsev, Resident Physician, Vascular Surgery Department, Federal State Budgetary Institution «A.V. Vishnevsky National Medical Research Institute of Surgery» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia; hessrud@gmail.com

Dmitriy A. Lavrent'ev, Resident Physician, Vascular Surgery Department, Federal State Budgetary Institution «A.V. Vishnevsky National Medical Research Institute of Surgery» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia; lavrdoc94@gmail.ru

Vladimir A. Kulbak, Cand. of Sci. (Med.), Researcher, Surgeon of Vascular Surgery Department, Federal State Budgetary Institution «A.V. Vishnevsky National Medical Research Institute of Surgery» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia; kulbachok@mail.ru

Vladimir G. Aznaurov, Senior Researcher, X-ray Radiography and MRI Department, Federal State Budgetary Institution «A.V. Vishnevsky National Medical Research Institute of Surgery» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia; vaznaurov@ya.ru

В медицине главным лекарством
является сам врач



МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ



Журнал для практикующих
врачей различных
специальностей.

Каждый номер посвящен
одному из разделов медицины.

- Как лечить?
- Чем лечить?
- Эффективность лечения
- Экономическая приемлемость лечения



РЕМЕДИУМ
ГРУППА

Тел.: 8 495 780 3425
www.remEDIUM.ru
remedium@remedium.ru

www.med-sovet.pro



Краткое сообщение/Brief report

Клинический случай лизиса тромба ушка левого предсердия на фоне терапии дабигатраном у пациента с фибрилляцией предсердий, ранее получавшего варфарин

Т.А. Барбашина[✉], ORCID: 0000-0001-7656-2921, e-mail: kurskmed@mail.ru

О.Ю. Махова, ORCID: 0000-0003-1940-9204, e-mail: kurskmed@mail.ru

Курский государственный медицинский университет; 305041, Россия, Курск, ул. К. Маркса, д. 3

Резюме

Описывается клиническое наблюдение тромбоза ушка левого предсердия у пациента 46 лет с впервые возникшей фибрилляцией предсердий на фоне приема варфарина; обсуждается дальнейшая тактика ведения больного. Вследствие неэффективности медикаментозной кардиоверсии (КВ) и необходимости восстановления синусового ритма планировалась электрическая КВ. Перед плановым восстановлением ритма была выполнена чреспищеводная эхокардиография и выявлен тромб в ушке левого предсердия. Учитывая, что пациент длительно находился на адекватной терапии варфарином, было принято решение назначить препарат из группы прямых пероральных антикоагулянтов дабигатрана этексилат в дозе 150 мг 2 р/сут сроком на 8 недель. Контрольное чреспищеводное эхокардиографическое исследование констатировало растворение тромба.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, дабигатрана этексилат, тромб ушка левого предсердия, чреспищеводная эхокардиография

Для цитирования: Барбашина Т.А., Махова О.Ю. Клинический случай лизиса тромба ушка левого предсердия на фоне терапии дабигатраном у пациента с фибрилляцией предсердий, ранее получавшего варфарин. *Атеротромбоз*. 2019;(2):130-136. doi: 10.21518/2307-1109-2019-2-130-136

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

A clinical case of lysis of thrombus in the left atrial appendage in a patient with atrial fibrillation previously treated with warfarin

Tat'yana A. Barbashina[✉], ORCID: 0000-0001-7656-2921, e-mail: kurskmed@mail.ru

Olesya Yu. Makhova, ORCID: 0000-0003-1940-9204, e-mail: kurskmed@mail.ru

Kursk State Medical University; 3, K. Marxa St., Kursk, 305041, Russia

Abstract

The article describes the clinical observation of LAA thrombosis in a 46-year-old patient with atrial fibrillation that first occurred during taking warfarin; discusses further management of the patient. Due to inefficacy of medical cardioversion (CV) and the need to restore sinus rhythm, electric CV was planned. Before the planned restoration of the rhythm, transesophageal echocardiography was performed and a thrombus in the LAA was detected. Given that the patient had been on adequate warfarin therapy for a long time, it was decided to prescribe a drug from the direct oral anticoagulants group dabigatran etexilate at a dose of 150 mg BID for 8 weeks. The control transesophageal echocardiographic examination showed evidence of complete lysis of thrombus.

Keywords: Atrial fibrillation, dabigatran etexilate, left atrial thrombus, transesophageal echocardiography

For citation: Barbashina T.A., Makhova O.Yu. A clinical case of lysis of thrombus in the left atrial appendage in a patient with atrial fibrillation, previously treated with warfarin. *Atherothrombosis = Atherothrombosis* 2019;(2):130-136. (In Russ.) doi: 10.21518/2307-1109-2019-2-130-136

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

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время тромбоз ушка левого предсердия (УЛП) рассматривается как источник тромбоемболии у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП), а следовательно, как

причина кардиоэмболического инсульта. По данным литературы, при чреспищеводной эхокардиографии (ЧПЭхоКГ) перед кардиоверсией (КВ) тромб УЛП выявляется в 8–25,6% случаев [1–4].

На сегодняшний день нет достаточной доказательной базы по тактике ведения пациентов с тромбом УЛП. Остается много вопросов, связанных с оптимальной медикаментозной терапией в подобных ситуациях. Какой антикоагулянт предпочтительнее использовать в том или ином случае при обнаружении тромба в УЛП? Какова оптимальная продолжительность такой терапии? В связи с этим клиническое наблюдение, демонстрирующее эффективность прямого перорального антикоагулянта (ППАКГ, ранее называемых НОАК) дабигатрана этексилата, представляет большой практический интерес.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ

Пациент: мужчина 46 лет, рост 194 см, вес 110 кг. Благоприятный семейный анамнез: среди родственников не наблюдалось эмболий, аритмии, кровотечений.

Клинический диагноз. Идиопатическая фибрилляция предсердий, впервые возникшая. Неэффективная попытка медикаментозной кардиоверсии (амиодароном). Варфаринотерапия. Тромбоз ушка левого предсердия. Электрическая кардиоверсия с восстановлением синусового ритма. ХСН 0 (ФК 0).

Шкала симптомов EHRA I. Шкалы CHA2DS2VASc = 0. HASBLED = 0.

История заболевания. Пациент был подвергнут госпитальному медицинскому обследованию перед направлением в служебную командировку. Участвовал в боевых действиях. Во время интенсивной психоэмоциональной и физической нагрузки впервые ощутил дискомфорт в прекардиальной области. Не придав этому значения, продолжал несение службы. После возвращения из командировки, через 1 неделю после вышеописанных событий, был направлен на медицинскую реабилитацию. Самочувствие оценивал как хорошее. Жалоб не предъявлял. На ЭКГ была зарегистрирована фибрилляция предсердий с ЧСС около 90 уд/мин. По данным трансторакальной эхокардиографии патологии не выявлено. Со стороны других систем и органов — без патологии.

Ход основных последующих событий отражен на *рисунке 1*.

Начата антикоагулянтная терапия антагонистом витамина К (АВК) варфарином с достижением МНО 2,6 на дозе 6,25 мг (2,5 таблетки Варфарина Никомед). Назначена антиаритмическая терапия по схеме: «насыщающая» доза амиодарона (1200 мг/сут до достижения суммарной дозы 10 г (в течение 9 дней) с последующим переходом на поддерживающую дозу 400 мг/сут). Восстановления ритма не произошло.

РИСУНОК 1. Основные события в истории болезни пациента

FIGURE 1. Key events in the patient's medical history



Был выписан с рекомендациями продолжить прием варфарина 6,25 мг и амиодарона в амбулаторных условиях. Определение МНО производилось на протяжении 1,5 мес. трехкратно (МНО 2,5; 2,8; 2,9). У больного сохранялась ФП.

В связи с тем, что у пациента имел место первый эпизод ФП, отсутствовала структурная патология сердца, было принято решение о проведении плановой электрической КВ. Он был повторно госпитализирован. При ЧПЭхоКГ обнаружен тромб в УЛП (рис. 2).

В связи с наличием тромбоза от проведения КВ решено было воздержаться и продолжить терапию амиодароном, заменить варфарин на прямой ингибитор тромбина дабигатрана этексилат (Прадакса) в дозе 150 мг x 2 раза в сутки. При контрольной ЧПЭхоКГ через 8 недель тромб в УЛП не визуализировался (рис. 3).

Была проведена электрическая КВ с восстановлением синусового ритма. Рекомендовано продолжить прием дабигатрана этексилата в течение 4 недель.

На протяжении 1,5 лет наблюдения за пациентом сохранялся синусовый ритм, признаков тромбоэмболических осложнений не

РИСУНОК 2. Тромб в ушке левого предсердия
FIGURE 2. A thrombus in the LAA



РИСУНОК 3. Сонограмма левого предсердия после терапии дабигатраном этексилатом
FIGURE 3. Sonogram of the left atrium after therapy with dabigatran etexilate



было. Пациент вернулся к основной профессиональной деятельности.

ОБСУЖДЕНИЕ

На наш взгляд, приведенный клинический случай интересен несколькими аспектами. Во-первых, он является очередной яркой иллюстрацией того, что тромбоз УЛП возможен у пациентов с низким риском: при впервые возникшей ФП, при отсутствии структурных и функциональных изменений в сердце. В настоящее время известно, что вероятность тромбоза повышается с увеличением количества факторов риска (шкалы ФР), зависит от анатомии ЛП и его ушка [5–7].

Во-вторых, интересен тот факт, что тромб обнаружен на фоне длительной, адекватной варфаринотерапии. По всей видимости, возможны два сценария событий: тромб имел место в УЛП до назначения варфарина, но не был визуализирован при трансторакальной ЭхоКГ, или тромб УЛП сформировался за период варфаринотерапии.

И тот и другой вариант приводит к выводу, что варфарин даже в целевом диапазоне МНО (в нашем случае МНО устойчиво находилось в диапазоне 2,5–2,9) при длительности терапии не менее рекомендуемой (в нашем исследовании 2 месяца) не гарантирует профилактики образования и лизис тромба УЛП.

Несмотря на это, в связи с отсутствием альтернативного варианта лечения, варфарин многие десятилетия используется для лизиса тромба у лиц с ФП, что отражено в современных рекомендациях с классом и уровнем доказательств IC [8].

История КВ показывает, что риск системных ТЭ при КВ составляет от 1 до 5%. По результатам наблюдательных исследований 60–70-х годов применение АВК при КВ позволило снизить риск развития тромбоэмболий до 0,5–1,6% [9].

За последнее десятилетие ППАКГ продемонстрировали как минимум не меньшую эффективность в профилактике клинических последствий тромбоза ЛП у лиц с ФП при более высокой безопасности проводимой терапии [10–12].

Результаты субанализов в трех исследований RE-LY, ROCKET-AF, ARISTOTLE показали, что ППАКГ по крайней мере не уступают варфарину по эффективности и безопасности в профилактике тромбоэмболических осложнений после кардиоверсии у больных с неклапанной ФП [13, 14].

В то же время на фоне даже длительно проводимой антикоагулянтной терапии как варфарин, так и исследуемым препаратом у ряда лиц был выявлен тромбоз УЛП. Так, в рамках ретроспективного исследования RE-LY было выполнено 1 983 кардиоверсии у 1 270 пациентов. При ЧПЭхоКГ частота выявления тромбоза УЛП в группах не различалась: в группе дабигатрана 110 мг — 1,8%, в группе дабигатрана 150 мг — 1,2% и группе варфарина — 1,1%. Частота мозгового инсульта и системной эмболии за 30 дней после кардиоверсии также достоверно не различалась и составила 0,8, 0,3, 0,6% соответственно [15].

В последующем интенсивно изучался вопрос о применении ППОАК как альтернативного варфарину способа профилактики тромбоэмболических осложнений при КВ. На возможность использования при подготовке к КВ, в частности, дабигатрана указывается в новых Рекомендациях Европейского Общества Ритма Сердца (EHRA) 2018 г. по использованию невитамин-К-оральных антикоагулянтов у пациентов с неклапанной ФП [16].

Однако долгое время в исследованиях не ставился вопрос об эффективности НОАК в сравнении с варфарином по лизированию выявленного тромба как первичная цель. По мере внедрения в широкую клиническую практику НОАК стали появляться сообщения о возможности растворения тромба в ушке ЛП при применении этого класса препаратов у пациентов с неклапанной ФП, подтвержденные динамикой ЧП ЭхоКГ. Они были представлены или описанием отдельных клинических случаев, или результатами нескольких небольших наблюдательных исследований, проведенных по разным протоколам [17, 18].

В ретроспективном исследовании Mitamura и соавт. [19] у 198 пациентов изучали эффективность варфарина и дабигатрана в дозах 110 и 150 мг в профилактике тромбоэмболических событий до и после электрической кардиоверсии. У 8 пациентов с обнаруженным тромбом в ЛП с целью растворения тромба УЛП была увеличена доза и длительность терапии дабигатраном. Малый объем выборки, отсутствие сравнения не позволяют судить об эффективности дабигатрана в лизисе тромба УЛП.

Мазур В.В. и соавт. описано, что при ЧПЭхоКГ тромб в УЛП был выявлен у 37 (15,0%) из 246 больных фибрилляцией предсердий, подготовленных к восстановлению синусового ритма. Адекватную антикоагулянтную терапию получали 184 (74,8%) пациента, и на ее фоне тромбоз был выявлен в 9,2% случаев. При использовании варфарина терапия была адекватной в 66,5% случаев, при использовании новых оральных

антикоагулянтов (НОАК) — в 93,4% ($p < 0,001$). На фоне адекватного лечения предсердный тромбоз был выявлен у 11,5% получавших варфарин и у 5,6% получавших НОАК ($p > 0,05$). Медиана «выживаемости» выявленного при первом исследовании тромба равна 2 месяцам при лечении варфарином и 1 месяцу при лечении НОАК ($p < 0,05$) [20].

Xing X.F. и соавт. описали результаты применения дабигатрана в дозе по 150 мг 2 раза в день у 58 пациентов с фибрилляцией предсердий с тромбом в УЛП [21]. После антикоагулянтного лечения в течение 3 месяцев у 15 больных наблюдалось полное растворение (25,9%), тромб у 21 больного значительно уменьшился. Был сделан вывод, что эффективная скорость растворения — у 62,1% больных. К сожалению, в исследовании контрольной группы не было.

Для оценки возможности растворения тромбов ЛП на фоне приема дабигатрана в сравнении с антагонистами витамина К в настоящее время проводится многоцентровое проспективное рандомизированное исследование RE-LATED AF [22]. Исчезновение или уменьшение размеров тромба запланировано оценивать через 3 и 6 недель приема орального АК. Влияние апиксабана на тромбы ЛП изучается в рамках фрагмента многоцентрового проспективного рандомизированного исследования EMANATE [23].

В нашем клиническом случае тромб выявлен на фоне адекватной рекомендованной варфаринотерапии с достижением целевого МНО. Неэффективность стандартного подхода

побудила нас отклониться от рекомендаций и назначить полную дозу дабигатрана 150 мг x 2 раза в ожидании достижения более выраженной и стабильной гипокоагуляции с последующим растворением тромба. Наступивший лизис тромба подтвердил нашу гипотезу.

ВЫВОДЫ

Анализ данного клинического случая позволяет сделать следующие выводы:

Отсутствие факторов риска тромбоза (CHA₂DS₂-VASc = 0) не исключает наличие тромба УЛП даже у пациентов с впервые возникшей, непродолжительной ФП.

Рекомендуемая варфаринотерапия как способ профилактики тромбоэмболических событий при кардиоверсии не гарантирует отсутствие тромба УЛП.

Дабигатрана этексилат (Прадакса) в дозе 150 мг x 2 раза в сутки способен потенцировать лизирование тромба УЛП.

Определение низкого риска тромбоза УЛП, отсутствие признаков тромбоза при трансторакальной ЭхоКГ, адекватная антикоагулянтная терапия не гарантируют отсутствие тромба в УЛП у пациентов с ФП. В связи с этим следует настойчивее (активнее) применять ЧПЭхоКГ, более ответственно подходить к организации антикоагулянтной терапии при подготовке пациента к кардиоверсии.

Поступила/Received 31.10.2019

Отрецензирована/Review 19.11.2019

Принята в печать/Accepted 23.11.2019

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Seidl K., Rameken M., Drögemüller A., Vater M., Brandt A., Schwacke H., Bergmeier C., Zahn R., Senges J. Embolic events in patients with atrial fibrillation: value of transesophageal echocardiography to guide directcurrent cardioversion *J Am Coll Cardiol.* 2002 May 1;39(9):1436-42. doi: 10.1016/s0735-1097(02) 01785-0.
2. Ayirala S., Kumar S., O'Sullivan D. M., Silverman D.I. Echocardiographic predictors of left atrial appendage thrombus formation. *J Am Soc Echocardiogr.* 2011;24(5):499-505. doi: 10.1016/j.echo.2011.02.010.
3. Панченко Е. П., Добровольский А. Б. *Тромбозы в кардиологии. Механизмы развития и возможности терапии.* М.: Спорт и культура; 1999. с. 217.

- Panchenko E.P., Dobrovolskiy A.B. Thrombosis in cardiology. *Mechanisms of development and treatment options*. M.: Sport i Kultura = Sport and culture; 1999.P. 217. (In Russ.)
4. Исаева М. Ю. Выявление тромба ушка левого предсердия у больных с мерцательной аритмией и факторами риска тромбоэмболических осложнений: роль чреспищеводной эхокардиографии и мультиспиральной компьютерной томографии: автореф. ... дис. канд. мед. наук. М., 2007. Режим доступа: <http://www.dissercat.com/content/vvyavlenie-tromba-ushka-levogo-predserdiya-u-bolnykh-s-mertsatelnoi-aritmiei-i-faktorami-ris#ixzz5TwMq1nvg>. Isaeva M.Yu. Detection of LA appendage thrombus in patients with atrial fibrillation and risk factors for thromboembolic complications: the role of transesophageal echocardiography and multispiral computed tomography: extended abstract of Cand. of Sci. (Med.) Dissertation. M., 2007. (In Russ.) Available at <http://www.dissercat.com/content/vvyavlenie-tromba-ushka-levogo-predserdiya-u-bolnykh-s-mertsatelnoi-aritmiei-i-faktorami-ris#ixzz5TwMq1nvg>.
 5. Al-Saady N. M., Obel O. A., Camm A. J. Left atrial appendage: structure, function, and role in thromboembolism. *Heart*. 1999;82(5):547-554. doi: 10.1136/hrt.82.5.547.
 6. Алексеевская И. Н., Персидских Ю. А., Корнелюк И. В., Мрочек. А. Г., Севрук Т. В., Устинова И. Б., Суджаева О. А., Корнелюк О. М. Факторы, ассоциированные с возникновением тромбоза ушка левого предсердия у пациентов с персистирующей фибрилляцией предсердий. *Вестник аритмологии*. 2009;(56):20–24. Режим доступа: <http://www.vestar.ru/atts/10733/56p20.pdf>. Alekseevskaya I. N., Persidskikh Yu. A., Kornelyuk I. V., Mrochek. A. G., Sevruk T. V., Ustinova I. B., Sudzhaeva O. A., Kornelyuk O. M. Факторы, ассоциированные с возникновением тромбоза ушка левого предсердия у пациентов с персистирующей фибрилляцией предсердий. *Vestnik aritmologii = Journal of Arrhythmology*. 2009;(56):20–24. (In Russ.) Available at: <http://www.vestar.ru/atts/10733/56p20.pdf>.
 7. Ayirala S., Kumar S., O'Sullivan D. M., Silverman D. I. Echocardiographic predictors of left atrial appendage thrombus formation. *J Am Soc Echocardiogr*. 2011;24(5):499-505. doi: 10.1016/j.echo.2011.02.010.
 8. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D. et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal*. 2016;37(38):2893-2962. doi: 10.1093/eurheartj/ehw210.
 9. Bjerkelund C. J., Orning O. M. The efficacy of anticoagulant therapy in preventing embolism related to D. C. electrical conversion of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1969;23(2):208-216. doi: 10.1016/0002-9149(69)90068-x.
 10. Granger C. B., Alexander J. H., McMurray J. J., Lopes R. D., Hylek E. M., Hanna M. et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(11):981-992. doi: 10.1056/NEJMoa1107039.
 11. Patel M. R., Mahaffey K. W., Garg J., Pan G., Singer D. E., Hacke W., et al. ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(10):883-891. doi: 10.1056/NEJMoa1009638.
 12. Connolly S. J., Ezekowitz M. D., Yusuf S., Eikelboom J., Oldgren J., Parekh A., et al. RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361(12):1139-1151. doi: 10.1056/NEJMoa0905561.
 13. Flaker G., Lopes R. D., Al-Khatib S. M., Hermosillo A. G., Hohnloser S. H., Tinga B., et al. ARISTOTLE Committees and Investigators. Efficacy and safety of apixaban in patients after cardioversion for atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(11):1082-1087. doi: 10.1016/j.jacc.2013.09.062.
 14. Piccini J. P., Stevens S. R., Lokhnygina Y., et al. Outcomes after cardioversion and atrial fibrillation ablation in patients treated with rivaroxaban and warfarin in the ROCKET AF trial. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(19):1998-2006. doi: 10.1016/j.jacc.2013.02.025.
 15. Nagarakanti R., Ezekowitz M. D., Oldgren J., et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation: an analysis of patients undergoing cardioversion. *Circulation*. 2011;123(2):131-136. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.977546.
 16. Steffel J., Verhamme P., Potpara T. S., Albaladejo P., Antz M., Desteghe L., et al. ESC Scientific Document Group. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2018;39(16):1330-1393. doi: 10.1093/eurheartj/ehy136.
 17. Morita S., Ajiro Y., Uchida Y., Iwade K. Dabigatran for left atrial thrombus. *Eur Heart J*. 2013;34(35):2745. doi: 10.1093/eurheartj/eh148.

18. Vidal A., Vanerio G. Dabigatran and left atrial appendage thrombus. *J Thromb Thrombolysis*. 2012;34(4):545-547. doi: 10.1007/s11239-012-0747-1.
19. Mitamura H., Nagai T., Watanabe A., et al. Left atrial thrombus formation and resolution during dabigatran therapy: A Japanese Heart Rhythm Society report. *J Arrhythm*. 2015;31(4):226-231. doi: 10.1016/j.joa.2014.12.010.
20. Мазур В. В., Ковсар А. В., Савинкова Е. А., Орлов Ю. А., Мазур Е. С. Эффективность антикоагулянтной подготовки больных фибрилляцией предсердий к восстановлению синусового ритма в клинической практике. *Вестник Ивановской медицинской академии*. 2015;20(3):29-33. Режим доступа: <https://vestnik-ivgma.ru/attachments/411?locale=ru>. Mazur V. V., Kovsar A. V., Savinkova E. A., Orlov Yu. A., Mazur E. S. The efficacy of anticoagulant preparation of patients with atrium fibrillation to sinus rhythm restoration in clinical practice. *Vestnik Ivanovskoy meditsinskoy akademii = Bulletin of the Ivanovo Medical Academy*. 2015;20(3):29-33. (In Russ.) Available at: <https://vestnik-ivgma.ru/attachments/411?locale=ru>.
21. Xing X. F., Liu N. N., Han Y. L., Zhou W. W., Liang M., Wang Z. L. Anticoagulation efficacy of dabigatran etexilate for left atrial appendage thrombus in patients with atrial fibrillation by transthoracic and transesophageal echocardiography. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(26):e11117. doi: 10.1097/MD.0000000000001117.
22. Ferner M., Wachtlin D., Konrad T. et al. Rationale and design of the RE-LATED AF-AFNET 7 trial: REsolution of Left atrial-Appendage Thrombus-Effects of Dabigatran in patients with Atrial Fibrillation. *Clin Res Cardiol*. 2016;105(1):29-36. doi: 10.1007/s00392-015-0883-7.
23. Ezekowitz M. D., Pollack C. V., Sanders P. et al. Apixaban compared with parenteral heparin and/or vitamin K antagonist in patients with nonvalvular atrial fibrillation undergoing cardioversion: Rationale and design of the EMANATE trial. *Am Heart J*. 2016;(179):59-68. doi: 10.1016/j.ahj.2016.06.008.

Информация об авторах:

Барбашина Татьяна Анатольевна, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней факультета постдипломного образования, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 305041, Россия, Курск, ул. К. Маркса, д. 3

Махова Олеся Юрьевна, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней факультета постдипломного образования, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 305041, Россия, Курск, ул. К. Маркса, д. 3.

Information about the authors:

Tat'yana A. Barbashina, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of Chair for Internal Diseases, Faculty of Postgraduate Education, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Kursk State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 3, K. Marxa St., Kursk, 305041, Russia

Olesya Yu. Makhova, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of Chair for Internal Diseases, Faculty of Postgraduate Education, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Kursk State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 3, K. Marxa St., Kursk, 305041, Russia