



# АТЕРОТРОМБОЗ

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

ATHEROTHROMBOSIS • АТЕРОТРОМБОЗ

## ЕЩЁ 73% МАМИНЫХ ИСТОРИЙ

КАК ВАЖНО ЭТО СОХРАНИТЬ!

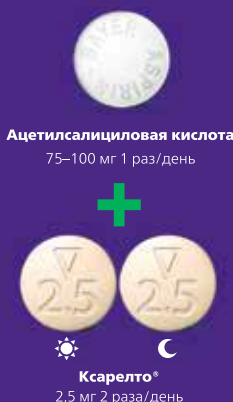
## Защищая то, что действительно имеет значение

По данным исследования COMPASS добавление Ксарелто® 2,5 мг 2 р/день к терапии АСК у пациентов с хронической ИБС способствует:

**↓26%**  
снижению риска сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда и инсульта<sup>1,1</sup>

**↓23%**  
снижению риска смерти от всех причин<sup>1,1</sup>

**↓44%**  
снижению риска инсульта<sup>1,1</sup>



Ацетилсалициловая кислота  
75–100 мг 1 раз/день

Ксарелто®  
2,5 мг 2 раза/день

Благоприятный профиль безопасности без статистически значимого повышения частоты наиболее тяжелых кровотечений<sup>2,3,1</sup>

**КСАРЕЛТО®.** Международное непатентованное или группировочное наименование: ривароксабан. **Лекарственная форма:** таблетки покрытые пленочной оболочкой. 1 таблетка покрытая пленочной оболочкой содержит 2,50 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 кардиоспецифических биомаркеров, в комбинированной терапии с ацетилсалициловой кислотой или с ацетилсалициловой кислотой и тикагидролом или тиклопидином. Профилактика инсульта, инфаркта миокарда и смерти вследствие сердечно-сосудистых причин, а также профилактика острой ишемии конечности и общей смертности у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) или заболеваниями периферических артерий (ЗПА) в комбинированной терапии с ацетилсалициловой кислотой. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Повышенная чувствительность к ривароксабану или любому вспомогательному веществу, входящему в состав препарата, клинически значимые активные кровотечения (например, желудочно-кишечное, желудочно-кишечное, кровотечение), заболевания печени, протекающие с коагулопатией, ведущей к клинически значимому риску кровотечения, в том числе цирроз печени и нарушения функции печени класса В и С по классификации Чайлд-Пью, беременность и период грудного вскармливания, детский и подростковый возраст до 18 лет (эффективность и безопасность для пациентов данной возрастной группы не установлены), тяжелая степень нарушения функции почек (КлКр < 15 мл/мин) (клинические данные о применении ривароксабана у данной категории пациентов отсутствуют), лечение ОКС при помощи антиагрегантов у пациентов, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку, сопутствующая терапия камилильбо другими антикоагулянтами, например, нефракционированным гепарином, низкомолекулярными гепаринами (Эноксапарин, далтепарин и др.), производными гепарина (Фондапаринукс и др.), пепторальными антикоагулянтами (варфарин, алимасаб, дабигатран и др.), кроме случаев перехода с или на ривароксабан или при применении нефракционированного гепарина в дозах, необходимых для обеспечения функционирования центрального венозного или артериального катетера, наследственная непереносимость лактозы или галактозы (например, врожденный дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция), поскольку в состав данного лекарственного препарата входит лактоза. **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ:** При лечении пациентов с повышенным риском кровотечения (в том числе при врожденной или приобретенной склонности к кровотечениям, неконтролируемой тяжелой артериальной гипертензии, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки в стадии обострения, недавно перенесенной острой язве желудка и 12-перстной кишки, сосудистой ретинопатии, недавно перенесенном внутричерепном или внутриглазном кровоизлиянии, при наличии клапанных заболеваний сосудов спинного или головного мозга, после недавно перенесенной операции на головном, спинном мозге или глазах, при наличии бронхостазов или легочного кровотечения 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). 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 кортинаэфина (СИОЗСн). Ривароксабан не рекомендуется к применению у пациентов, получающих системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы (например, кетоконазолом, итраконазолом, вориконазолом и позаконазолом) или ингибиторами протазы ВИЧ (например, ритонавиром). Пациенты с тяжелой степенью нарушения функции почек (КлКр 15–29 мл/мин) 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. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** Учитывая механизм действия, применение препарата Ксарелто® может быть связано с повышением риска скрытых или явных кровотечений из любых тканей и органов, которые могут привести к развитию постгеморрагической анемии. Риск развития кровотечения может увеличиваться у пациентов с тяжелой неконтролируемой артериальной гипертензией и/или при совместном применении с препаратами, влияющими на гемостаз. Признаки, симптомы и тяжесть (включая возможный летальный исход) будут варьировать в зависимости от источника и степени или выраженности кровотечения и/или анемии. Геморрагические осложнения могут проявляться в виде слабости, бледности, головокружения, головной боли или необычных отеков, одышки или шока, развитие которого нельзя объяснить другими причинами. В некоторых случаях, как следствием анемии, наблюдаются симптомы ишемии миокарда, такие, как боль в грудной клетке или стенокардия. Наиболее частыми НПР у пациентов, применяющих препарат, являлись кровотечения. Также часто отмечаются анемия (включая соответствующие лабораторные показатели), головокружение, головная боль, кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву), снижение артериального давления, гематома, носовое кровотечение, кровоизлияние, кровоизлияние десен, желудочно-кишечное кровотечение (включая ректальное кровотечение), боль в области желудочно-кишечного тракта и в животе, диспепсия, тошнота, запор\*, диарея, язва\*, кожный зуд (включая несчастные случаи генерализованного зуда), кожная сыпь, экхимоз, кожные и подкожные кровоизлияния, боль в конечностях\*, кровотечение из уrogenитального тракта (включая гематурию и меноррагию\*), нарушение функции почек (включая повышение концентрации креатинина крови, повышение концентрации мочевины крови\*\*), лихорадка\*, периферический отек, снижение общей мышечной силы и тонуса (включая слабость и астению), повышение активности печеночных трансаминаз, кровотечение после медицинской манипуляции (включая послеоперационную анемию и кровотечение из раны), гематома. \*наблюдались преимущественно после больших ортопедических операций на нижних конечностях. \*\*наблюдались при лечении ВТЗ как очень частые у женщин в возрасте <55 лет. **Регистрационный номер:** ЛП-002318. Актуальная версия инструкции от 29.08.2019. **Производитель:** Байер АГ, Германия. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению.

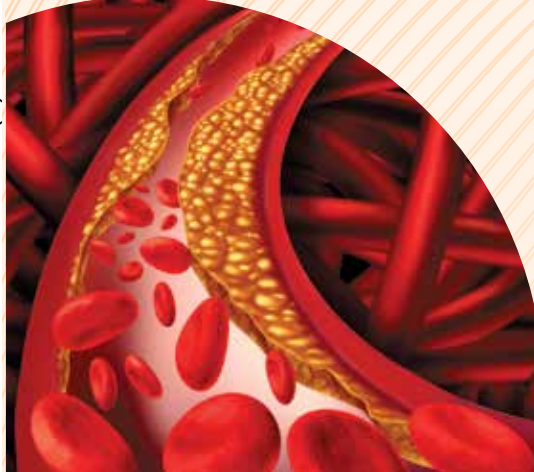
<sup>1</sup>По данным субанализа исследования COMPASS у пациентов со стабильным течением ИБС, в сравнении с монотерапией ацетилсалициловой кислотой.  
<sup>2</sup>Фатальные, внутричерепные, кровотечения в жизненно важные органы. ИБС – ишемическая болезнь сердца.  
<sup>3</sup>Connolly S.J., Ezekowitz J.W., Bosch J. et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2017; doi: 10.1016/S0140-6736(17)32458-3.

PP-XAR-RU-0359-1



WWW.ATEROTROMBOZ.RU

АТЕРОТРОМБОЗ 11(2) 2021



# КОМПАКТНЫЕ ИЗДАНИЯ ДЛЯ ВРАЧЕЙ



Авторы  
материалов –  
известные  
опинион-лидеры  
в различных  
отраслях  
медицины



Издания предназначены для врачей всех специальностей, студентов медицинских вузов, интернов, преподавателей клинических дисциплин, специалистов, занимающихся научными исследованиями в области медицины

Все издания вы можете приобрести в книжных магазинах вашего города или же заказать на сайте:

[www.labirint.ru](http://www.labirint.ru)  
[www.chitai-gorod.ru](http://www.chitai-gorod.ru)  
[www.bookvoed.ru](http://www.bookvoed.ru)  
[www.logobook.ru](http://www.logobook.ru) (раздел «Российская литература»)  
[www.mdk-arbat.ru](http://www.mdk-arbat.ru)

**ВЕССЕЛ® ДУЭ Ф**  
ВОЗРОЖДЕНИЕ СОСУДОВ

Терапия хронических заболеваний сосудов:  
ЗАДАЧ – МНОГО,  
РЕШЕНИЕ – ОДНО.



- ✓ Восстанавливает функциональную целостность сосудистой стенки<sup>1-3</sup>
- ✓ Уменьшает клинические проявления<sup>4, 5</sup>
- ✓ Замедляет прогрессирование заболевания<sup>6, 7</sup>

1. Инструкция к медицинскому применению препарата Vescel® Дуэ Ф. 2. Maslova V. et al. Glycosaminoglycans, proteoglycans and sulodexide and the endothelium; biological roles and pharmacological effects International angiology: a journal of the International Union of Angiology. June 2014. 3. Broekhuizen L.N. et al. Effect of sulodexide on endothelial glycoalyx and vascular permeability in patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetologia. 2010; 53: 2646–2655. 4. Cervera F. et al. Chronic venous disease treated with sulodexide. International Angiology. 2017 December; 36(6): 558–64. 5. Coccheri et al. Development and use of sulodexide in vascular diseases: implications for treatment. Drug Design, Development and Therapy. 2014; 8: 49–65. 6. Achour et al. One year oral sulodexide in diabetic nephropathy. J NEPHROL. 2005; 18: 568–574. 7. Qing-Jun Jiang et al. Sulodexide for Secondary Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism: A Systematic Review and Meta-Analysis. Frontiers in Pharmacology. 2018; 9.

Для получения подробной информации ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению препарата ВЕССЕЛ® ДУЭ Ф, Рег. номер П N012490/01. Материал предназначен для специалистов здравоохранения.

000 «Альфасигма Рус», 125009, Москва,  
ул. Тверская, д. 22/2, корпус 1, этаж 4, пом. VII, комн. 1.  
Тел./факс: (495) 225-36-26, [www.alfasigma.com.ru](http://www.alfasigma.com.ru)

**ALFASIGMA**  
Фармацевтика как искусство

# АТЕРОТРОМБОЗ

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

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

**Главный редактор**

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

**Ответственный за выпуск:** *Ксения Кириллова*

**Ответственный секретарь:** *Мария Панарина*

**Национальное общество по атеротромбозу**

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

**Сайт общества:** [www.noat.ru](http://www.noat.ru)

**Сайт журнала:** [www.aterotromboz.ru](http://www.aterotromboz.ru)

**Адрес учредителя, издателя и редакции:**

105082, Россия, Москва, ул. Бакунинская,  
д. 71, стр. 10  
Тел./факс: +7(495) 780-34-25.  
Для корреспонденции: 105082, Москва, а/я 8

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

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

Свидетельство о регистрации средства  
массовой информации ПИ № ФС77–50962  
от 27 августа 2012 г.

Типография ООО «Графика».

Дата выхода в свет: 24.12.2021.

Тираж: 12 000 экз.

© Атеротромбоз, 2021

**Год основания журнала: 2008**  
**Периодичность: 2 выпуска в год**

**Научно-практический рецензируемый журнал**

Журнал «Атеротромбоз» основан в 2008 году Национальным обществом по атеросклерозу при поддержке Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК), Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов и Национальной ассоциации по борьбе с инсультом (НАБИ).

**Целью издания является** изложение научной позиции по разработке мер контроля за развитием атеротромбоза, а также образовательная деятельность среди практикующих врачей и специалистов – кардиологов, сердечно-сосудистых хирургов и неврологов на основании публикации результатов современных доказательных исследований и международных согласительных документов.

**Основными задачами журнала являются:**

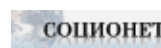
- повышение научной и практической квалификации врачей-кардиологов, терапевтов, неврологов и сердечно-сосудистых хирургов;
- обеспечение публикации результатов оригинальных исследований в области диагностики и лечения заболеваний, сопровождающихся развитием атеротромбоза;
- обмен практическим опытом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

Научная концепция издания предполагает публикацию результатов современных доказательных исследований в области атеротромбоза, привлечение ведущих отечественных и международных экспертов к их обсуждению, формирование национальных согласительных документов.

С момента основания до 2019 года главным редактором журнала являлся профессор Н.А. Грацианский, заместителями – профессора Е.П. Панченко и И.С. Явелов. С 2019 года главным редактором журнала является профессор Е.П. Панченко, заместителем – профессор И.С. Явелов.

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

**Журнал индексируется в системах:**



# ATHEROTHROMBOSIS<sup>16+</sup> ATEROTROMBOZ

SPECIALIZED MEDICAL JOURNAL

**Founder and publisher:**

REMEDIIUM GROUP LLC  
remedium@remedium.ru

**Editor in Chief**

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

**Responsible to sign-off:** *Ksenia Kirillova*

**Responsible secretary:** *Mariya Panarina*

**National Atherothrombosis Society**

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

**Website Society:** [www.noat.ru](http://www.noat.ru)

**Website of the journal:** [www.aterotromboz.ru](http://www.aterotromboz.ru)

**Address of the founder and editorial office:**

71, Bldg. 10, Bakuninskaya St.,  
Moscow, 105082, Russia  
Tel./fax: +7(495) 780-34-25.

**Correspondence address:**

P.O.Box 8, Moscow, 105082

Included in the list of scientific journals recommended for publication of the main results of dissertation research for the degree of candidate and doctor of sciences, according to Letter of Department of Attestation of Research and Research-Pedagogical Workers of the Ministry of Education and Science of Russia of December 01, 2015, No. 13–6518. The editors hold no responsibility for the content and accuracy of the information published in advertisements.

Any reproduction of materials is allowed with reference to the magazine.

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

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

The Issue was sent to the printer: 24.12.2021.

Circulation: 12,000 copies

©Atherothrombosis, 2021

**Year of journal foundation: 2008**

**Publication frequency: Semiannually**

**Science practical peer-reviewed journal**

The **Atherothrombosis** Journal was founded in 2008 by the National Society for Atherosclerosis with support from the Russian Society of Cardiology (RSC), the Russian Society of Angiologists and Vascular Surgeons (RCAVS) and the National Stroke Association (NSA).

The aim of the journal is to present the scientific position about the development of measures that can be taken to prevent and treat atherothrombosis, and deliver education to practitioners and cardiologists, cardiovascular surgeons and neurologists based on the publication of the results of modern evidence-based studies and international consensus paper.

**Priority objectives of the Journal are to:**

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

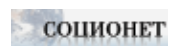
The scientific concept of the Journal involves the publication of the results of modern evidence-based studies in the field of atherothrombosis, welcoming the leading domestic and international experts to discuss them, the formation of national consensus papers.

Professor N.A. Gratsianskiy was the Editor-in-Chief Professors E.P. Panchenko and I.S. Yavelov – Deputies Editor-in-Chief of the Journal from its foundation until the year 2019. Professor E.P. Panchenko has been Editor-in-Chief Professor I.S. Yavelov – the Deputy Editor-in-Chief of the Journal since 2019.

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

Foreign and domestic specialists working in the field of cardiology, neurology, laboratory diagnostics, cardiovascular surgery, clinical pharmacology, internal diseases publish their works in the journal.

**The journal is indexed in the following systems:**



# АТЕРОТРОМБОЗ

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

ATHEROTHROMBOSIS • ATEROTROMBOZ

SPECIALIZED MEDICAL JOURNAL

**Главный редактор**

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

**Заместители главного редактора**

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

**Редакционная коллегия**

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

*Карпов Юрий Александрович* – д.м.н., профессор, руководитель отдела ангиологии, Институт кардиологии им. А.Л. Мясникова НИИЦ кардиологии (Москва, Россия)

*Кухарчук Валерий Владимирович* – д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН, главный научный сотрудник, и.о. руководителя отдела проблем атеросклероза, Институт кардиологии им. А.Л. Мясникова НИИЦ кардиологии (Москва, Россия)

*Матюшкин Андрей Валерьевич* – д.м.н., профессор, профессор кафедры факультетской хирургии педиатрического факультета, РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)

*Парфенов Владимир Анатольевич* – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой нервных болезней и директор клиники нервных болезней

им. А.Я. Кожевникова, Первый МГМУ имени И.М. Сеченова (Москва, Россия)

*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, руководитель Федерального медико-биологического агентства России (Москва, Россия)

*Шалаев Сергей Васильевич* – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой кардиологии и кардиохирургии с курсом скорой медицинской помощи, Тюменский государственный медицинский университет, заслуженный деятель науки РФ, главный специалист-кардиолог департамента здравоохранения Тюменской области (Тюмень, Россия)

**Редакционный совет**

*Айвака Елена* – врач, доктор наук, профессор медицины в Гарвардской медицинской школе; содиректор Центра междисциплинарных научных исследований сердечно-сосудистых заболеваний (CICS), директор-основатель Программы трансляционных исследований сердечных клапанов (HVTBP) и помощник руководителя Отдела биомедицинских исследований сердечно-сосудистых заболеваний Объединенного бостонского медицинского центра, штат Массачусетс, США (США)

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

*Веренина Наталья Константиновна* – д.м.н., профессор кафедры, Южно-Уральский государственный медицинский университет, руководитель городского отдела патологии гемостаза (Челябинск, Россия)

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

*Зотиков Андрей Евгеньевич* – д.м.н., профессор, ведущий специалист отделения сосудистой хирургии, 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 адгезии, НИИЦ кардиологии (Москва, Россия)

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

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

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

**Editor in Chief**

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

**Deputy Editor in Chief**

*Igor S. Yavelov* – Dr. Sci. (Med.), Head of Department, Department of Fundamental and Clinical Problems of Thrombosis in Non-communicable Diseases, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine (Moscow, Russia)

**Editorial review board**

*Anatoly B. Dobrovolsky* – Dr. Sci. (Bio.), Professor, Leading Researcher, Department of Clinical Problems in Atherothrombosis, Myasnikov Cardiology Institute, National Medical Research Center of Cardiology (Moscow, Russia)

*Yury A. Karpov* – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Angiology Department, Myasnikov Cardiology Institute, National Medical Research Center of Cardiology (Moscow, Russia)

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

*Andrey V. Matyushkin* – Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Faculty Surgery, Faculty of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

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

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

*Veronika I. Skvortsova* – Dr. Sci. (Med.), Professor, Corr. Member RAS, Head of the Federal Medical and Biological Agency of Russia (Moscow, Russia)

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

**Editorial team**

*Elena Aikawa* – M.D., Ph.D., is Professor of Medicine at Harvard Medical School, Co-director of the Center for Interdisciplinary Cardiovascular Sciences (CICS), Founding Director of the Heart Valve Translational Research Program (HVTBP) and Associate Head of Cardiovascular Life Sciences Section at Brigham and Women's Hospital in Boston, Massachusetts, USA (USA)

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

*Natalya K. Vereina* – Dr. Sci. (Med.), Professor, Chair for Intermediate Level Therapy, South Ural State Medical University, Head of the City Department of Hemostasis Disorders (Chelyabinsk, Russia)

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

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

*Andrei L. Komarov* – Dr. Sci. (Med.), Professor, Leading Researcher, Department of Clinical Problems in Atherothrombosis, Myasnikov Cardiology Institute, National Medical Research Center of Cardiology (Moscow, Russia)

*Pavel S. Laguta* – Cand. Sci. (Med.), Deputy Head of the Fourth Cardiology Department, National Medical Research Center of Cardiology (Moscow, Russia)

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

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

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

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

# АТЕРОТРОМБОЗ

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

## АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

Мелькумянц А.М., Бурячковская Л.И., Ломакин Н.В., Антонова О.А., Ермишкин В.В., Доценко Ю.В.

*Сулодексид как средство защиты эндотелия и подавления тромбоза при COVID-19* ..... 6

Явелов И.С.

*Сохраняющийся риск сосудистых осложнений и эффективность длительной двойной антитромбоцитарной терапии после инфаркта миокарда* ..... 18

Кривошеева Е.Н., Комаров А.Л., Галяутдинов Д.М., Власова Э.Е., Акчурин Р.С., Панченко Е.П.

*Отдаленные исходы коронарного шунтирования у больных с распространенным атеросклеротическим поражением коронарного и периферического сосудистых бассейнов (по данным регистра длительной антитромботической терапии РЕГАТА)* ..... 30

Федоткина Ю.А., Фролкова О.О., Каннер Д.Ю., Калыгин А.А. Панченко Е.П.

*Характеристика пациентов с активным онкологическим процессом и венозными тромбозоболоческими осложнениями, получающих курс химиотерапии (по данным реальной клинической практики ГБУЗ «МГОБ №62 ДЗМ») ..... 44*

## ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

Колмакова Т.Е., Алексеева И.А., Тмоян Н.А., Ежов М.В.

*Эффективность высокоинтенсивной терапии розувастатином для вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений у пациентов очень высокого риска* ..... 56

## ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Нестерова О.М., Ленцик Ю.Р., Витик А.А., Космачёва Е.Д., Фетисова В.И., Замятин М.Н.

*Применение идаруцизумаба при выполнении экстренных хирургических вмешательств пациентам, принимавшим дабигатран* ..... 76

Ивандаев А.С., Кузнецов А.М., Васильченко М.И.

*Сочетанные операции на брюшном отделе аорты и желчных путях* ..... 88

## ДИСКУССИЯ

Явелов И.С., Капериз К.А., Драпкина О.М.

*Антикоагулянты в лечении тромбоза поверхностных вен нижних конечностей: возможности и ограничения* ..... 94

## КЛИНИЧЕСКИЕ РАЗБОРЫ

Семиголовский Н.Ю., Мазуренко С.О., Семиголовский С.Н., Шабалина М.О.

*Случай успешного лечения полной атриовентрикулярной блокады, осложненной внезапной аритмической смертью, у больного старческого возраста с тромбоцитопенией в постковидном периоде* ..... 1103

Землянская О.А., Курилина Э.В., Панченко Е.П.

*Перенесенный COVID-19 и возможность проведения транскатетерного протезирования аортального клапана у больного с тяжелым аортальным стенозом (разбор клинического случая)* ..... 122

# ATHEROTHROMBOSIS ATEROTROMBOZ

SPECIALIZED MEDICAL JOURNAL

## ANTITHROMBOTIC THERAPY

Melkumyants A.M., Buryachkovskaya L.I., Lomakin N.V., Antonova O.A., Ermiskin V.V., Dotsenko Yu.V.

*Sulodexide as pharmacotherapy for protection of endothelium and suppression of thrombosis in COVID-19..... 6*

Yavelov I.S.

*Persistent risk of vascular complications and efficacy of prolonged dual antiplatelet therapy after myocardial infarction..... 18*

Krivosheeva E.N., Komarov A.L., Galyautdinov D.M., Vlasova E.E., Akchurin R.S., Panchenko E.P.

*Long-term outcomes of coronary artery bypass graft surgery in patients with widespread atherosclerotic lesions of the coronary and peripheral vascular basins (based on the REGATA long-term antithrombotic therapy registry) ..... 30*

Fedotkina J.A., Frolkova O.O., Kanner D.Yu., Kalygin A.A., Panchenko E.P.

*Characteristics of patients with active cancer and venous thromboembolic complications receiving a chemotherapy treatment cycle (according to the real-life clinical practice of PubliclyFunded Health Facility: Moscow City Oncology Hospital No. 62 of Moscow Healthcare Department) ..... 44*

## HYPOLIPIDEMIC THERAPY

Kolmakova T.E., Alekseeva I.A., Tmoyan N.A., Ezhov M.V.

*Efficiency of high-intensity therapy with rosuvastatin for secondary prevention of cardiovascular complications in patients with a very high risk .....56*

## SURGERY

Nesterova O.M., Lentsik Yu.R., Vitik A.A., Kosmacheva E.D., Fetisova V.I., Zamyatin M.N.

*Use of idarucizumab for emergency surgery in patients taking dabigatran..... 76*

Ivandaev A.S., Kuznetsov A.M., Vasilchenko M.I.

*Simultaneous operations on abdominal aorta and biliary tract ..... 88*

## DISCUSSION

Yavelov I.S., Kaperiz K.A., Drapkina O.M.

*Anticoagulants in the treatment of superficial vein thrombosis of lower limbs: possibilities and limitations ..... 94*

## CLINICAL ANALYZES

Semigolovskii N.Yu., Mazurenko S.O., Semigolovskii S.N., Shabalina M.O.

*A case of successful treatment of complete atrioventricular block complicated by sudden arrhythmic death in an elderly patient with postcovid-19 thrombocytopenia..... 103*

Zemlyanskaya O.A., Kurilina Eh.V., Panchenko E.P.

*Past COVID-19 infection and feasibility of transcatheter aortic valve replacement in a patient with severe aortic stenosis (a clinical case study) ..... 122*



Обзорная статья / Review article

## Сулодексид как средство защиты эндотелия и подавления тромбоза при COVID-19

А.М. Мелькумянц<sup>1,3✉</sup>, artmelk@gmail.com, Л.И. Бурячковская<sup>1</sup>, Н.В. Ломакин<sup>2</sup>, О.А. Антонова<sup>1</sup>, В.В. Ермишкин<sup>1</sup>, Ю.В. Доценко<sup>1</sup><sup>1</sup> Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии; 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а<sup>2</sup> Центральная клиническая больница с поликлиникой Управления делами Президента РФ; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 15<sup>3</sup> Московский физико-технический институт (Национальный исследовательский университет); 141701, Россия, Долгопрудный, Институтский переулок, д. 9

### Резюме

В статье приведен обзор работ, описывающих механизмы развития патологического процесса у больных, пораженных коронавирусом SARS-CoV-2. Проанализированы работы, показывающие, что основным фактором в развитии коронавирусной инфекции COVID-19 является повреждение эндотелия и эндотелиального гликокаликса. Именно вызываемое вирусом воспаление эндотелия приводит к нарушению функционирования сосудистой системы и к развитию коагулопатии. Методом сканирующей электронной микроскопии и поточной цитофлуориметрии мы показали, что у больных COVID-19 (средняя тяжесть поражения, КТ2) выявляется значительная десквамация эндотелиоцитов (концентрация циркулирующих в крови клеток эндотелия составляет 300–400 клеток в миллилитре при норме не выше 10 клеток в миллилитре). Такая десквамация должна обуславливать обнажение провоспалительной и тромбогенной субэндотелиальной поверхности, что, как следствие, приводит к развитию тромботических нарушений системы кровообращения. Таким образом, естественно пытаться противодействовать развитию болезни, защищая от повреждения эндотелиальный гликокаликс. Весьма перспективным в этом отношении представляется препарат сулодексид, представляющий собой получаемую из слизистой оболочки тонкой кишки свиней смесь быстрой фракции гепарина (80%) и элемента гликокаликса дерматан сульфата (20%). Этот препарат способен значительно уменьшать воспалительный процесс, защищать от повреждения гликокаликс и эндотелий, уменьшая, таким образом, степень тромбообразования у больных коронавирусной инфекцией COVID-19, что облегчает течение болезни и способствует улучшению ее исхода. Приведенные в обзоре экспериментальные данные, хотя и получены на недостаточном большом количестве больных, позволяют считать сулодексид перспективным средством, обеспечивающим защиту эндотелия и подавление тромбоза при COVID-19.

**Ключевые слова:** COVID-19, сулодексид, эндотелий, гликокаликс, воспаление, коагулопатия

**Благодарности:** обзор написан при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант 19-015-00213).

**Для цитирования:** Мелькумянц А.М., Бурячковская Л.И., Ломакин Н.В., Антонова О.А., Ермишкин В.В., Доценко Ю.В. Сулодексид как средство защиты эндотелия и подавления тромбоза при COVID-19. *Атеротромбоз*. 2021;11(2):6–17. <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2021-11-2-6-17>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Sulodexide as pharmacotherapy for protection of endothelium and suppression of thrombosis in COVID-19

Arthur M. Melkumyants<sup>1,3✉</sup>, artmelk@gmail.com, Liudmila I. Buryachkovskaya<sup>1</sup>, Nikita V. Lomakin<sup>2</sup>, Olga A. Antonova<sup>1</sup>, Vladimir V. Ermishkin<sup>1</sup>, Yulia V. Dotsenko<sup>1</sup><sup>1</sup> National Medical Research Center of Cardiology; 15a, 3<sup>rd</sup> Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia<sup>2</sup> Central Clinical Hospital with Polyclinic of the Office of the President of the Russian Federation; 15, Marshal Timoshenko St., Moscow, 121359, Russia<sup>3</sup> Moscow Institute of Physics and Technology (National Research University); 9, Institutsky Lane, Dolgoprudny, 141701, Russia

### Abstract

The article presents an overview of publications describing the mechanisms of the development of the pathological process in patients infected with SARS-CoV-2 coronavirus. The authors analysed publications showing that damage to the endothelium and endothelial glycoalkalix is the main factor influencing the development of coronavirus COVID-19 infection. It is the endothelium inflammation caused by a virus that leads to the dysfunction of the vascular system and the development of coagulopathy. Using scanning electron microscopy and flow cytometry, we showed that patients with COVID-19 of moderate severity (CT2) had significant desquamation of endothelial



cells (concentration of circulating endothelial cells (CEC) in blood is 300-400 cells/ml whereas the normal range is no more than 10 cells/ml). Such desquamation should cause exposure of the pro-inflammatory and thrombogenic subendothelial matrix, which, as a result, leads to the development of thrombotic disorders of the circulatory system. Therefore, it is only natural to try to counteract disease progression by protecting the endothelial glycocalyx from damage. Sulodexide, a mixture of fast-moving heparin fraction (80%) and the glycocalyx element dermatan sulfate (20%) obtained from the mucous membrane of the small intestine of pigs, is very promising in this regard. This drug can significantly reduce the inflammatory process, protect the glycocalyx and endothelium from damage, resulting in lowering the degree of thrombus formation in patients with coronavirus COVID-19 infection, which relieves the course of the disease and improves its outcome. The experimental data presented in the review, although obtained in not large enough population of patients, allow us to consider sulodexide a promising drug that protects the endothelium and suppresses thrombosis in COVID-19.

**Keywords:** COVID-19, sulodexide, endothelium, glycocalyx, inflammation, coagulopathy

**Acknowledgements:** The article is published with the support of Russian Foundation for Basic Research (Grant 19-015-00213).

**For citation:** Melkumyants A.M., Buryachkovskaya L.I., Lomakin N.V., Antonova O.A., Ermiskin V.V., Dotsenko Yu.V. Sulodexide as pharmacotherapy for protection of endothelium and suppression of thrombosis in COVID-19. *Aterotromboz = Atherothrombosis*. 2021;11(2): 6–17. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2021-11-2-6-17>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

В конце 2019 г. мир поразила новая коронавирусная инфекция COVID-19, приведшая к колоссальным жертвам и продолжающаяся до сих пор (пандемия объявлена ВОЗ 11 марта 2020 г.). Эта ранее неизвестная болезнь обращала на себя внимание главным образом тем, что на фоне в основном асимптомного или малосимптомного течения, характерного для множества вирусных инфекций, у 10–15% пациентов (преимущественно старшей возрастной группы) развивалась тяжелая пневмония, характеризовавшаяся высокой температурой тела, сильным сухим кашлем, одышкой и затрудненным дыханием [1, 2]. Все это приводило к острому респираторному дистресс-синдрому (ОРДС) [2, 3] и часто заканчивалось летальным исходом (к концу осени 2021 г. в мире от этой инфекции умерли более 5 млн человек).

Однако даже у перенесших болезнь в легкой форме часто наблюдаются серьезные последствия, проявляющиеся в виде поражения различных систем организма (постковид, или лонг-ковид). К сожалению, нужно констатировать, что до сегодняшнего дня патогенетических средств лечения этой инфекции не создано, и

она продолжает собирать свою обильную скорбную жатву.

То, что первым проявлением болезни является пневмония, вполне естественно, т. к. вызывающий заболевание одноцепочечный РНК-вирус SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2) [1], попадая в нижние отделы легких, связывается с рецептором ангиотензин-превращающего фермента АПФ2, так же как и его предшественник, вирус SARS-CoV-1 [4], вызвавший в 2002–2003 гг. эпидемию атипичной пневмонии. Этот рецептор обильно экспрессирован на мембранах альвеоцитов, так что вирус, повреждая терминальные бронхиолы и альвеолы, разрушает механизм внешнего дыхания: альвеолы заполняются жидкостью, в них формируются гиалиновые мембраны, происходит выраженное тромбообразование в легочных микрососудах. Все эти процессы приводят к практическому прекращению газообмена в легких, что в большинстве случаев ведет к мучительной смерти от гипоксии.

Однако по мере накопления клинического опыта стало понятно, что болезнь характеризуется не только поражением легких, но и тяжелыми нарушениями в работе других органов [5, 6].

Страдает сердечно-сосудистая система, нарушения в функционировании которой проявляются в виде острых инфарктов миокарда, инсультов, миокардитов, перикардитов и жизнеугрожающих нарушений сердечного ритма [7, 8]. Повреждаются органы желудочно-кишечного тракта [9], система выделения [10, 11], печень [12]. Наблюдаются выраженные поражения нервной системы [13–15]. Можно говорить, что вирус повреждает практически все органы.

Механизм такого распространения инфекции представляется довольно ясным. Вирус, нарушая целостность альвеолярно-капиллярной мембраны, попадает в легочное сосудистое русло и распространяется током крови по организму, вовлекая в воспалительный процесс практически все органы и ткани, поскольку рецепторы к АПФ представлены во всех органах и очень обильно – на эндотелиоцитах всех сосудов. Разрушая сосудистый эндотелий, вирус провоцирует воспаление, стимулирует развитие т. н. «цитокинового шторма», также повреждающего эндотелий сосудов и усиливающего воспалительную реакцию. Это поражение эндотелия приводит к нарушениям в системе гемостаза, коагулопатии, развитию системного васкулита и к образованию тромбов, нарушающих нормальное кровоснабжение органов и приводящих в конечном итоге к развитию полиорганной недостаточности [16–18]. Таким образом, если первоначально все внимание клиницистов и исследователей было сосредоточено на нарушениях функции дыхания, состояния легких и сосудов малого круга, то уже к апрелю 2020 г. стало понятно, что особое внимание при попытках лечения этой патологии следует уделить нарушениям системы крови и кровообращения. Сложилось мнение, что в основе патологического процесса лежат развивающиеся коагулопатия и васкулит, или более конкретно – эндотелиит [17]. Некоторые исследователи полагают, что для тяжелых случаев COVID-19 характерна

клиническая картина диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови [19].

К настоящему времени единственным средством, позволяющим эффективно противодействовать коронавирусной инфекции, является профилактическая вакцинация, которая, к сожалению, в нашей стране (и не только в ней) идет довольно медленно из-за серьезного сопротивления, оказываемого частью населения. Кроме того, нужно заметить, что вакцинация является не средством лечения, а способом предупреждения заболевания или облегчения его течения. Попытки же в кратчайшие сроки создать (или выявить среди уже существующих) противовирусное средство, которое препятствовало бы повреждающему действию или способности к репликации вируса SARS-CoV-2 и могло бы служить лечебным средством, пока не увенчались успехом.

### **ЭНДОТЕЛИЙ И COVID-19**

О справедливости чрезвычайно значимой роли повреждения эндотелия в развитии COVID-19 первоначально свидетельствовали в основном данные патологоанатомических исследований [20]. Однако в дальнейшем на себя обратило особое внимание необычайно высокое содержание циркулирующих в периферической крови эндотелиоцитов (ЦЭК – циркулирующие эндотелиальные клетки) [21, 22]. То, что количество ЦЭК увеличивается при вирусных заболеваниях (и особенно при сепсисе) было показано во многих работах [22]. Исследования концентрации ЦЭК у больных COVID-19 также показали значительное увеличение этого показателя: от 1–15 кл/мл крови у здоровых испытуемых до в среднем 40–50 кл/мл у больных, находящихся на излечении в стационаре [21, 23]. Отметим, что концентрация ЦЭК (средние значения) была значительно больше у больных, находящихся в реанимации, чем у больных, получавших лечение в линейных отделениях [23]. Кроме того, обращает на себя внимание весьма

значительный разброс уровней ЦЭК от индивидуума к индивидууму. Так, среди больных вне реанимации выделяются две большие группы: одна, наиболее многочисленная, имеет очень низкую концентрацию ЦЭК (меньше 20 кл/мл) и другая, концентрация ЦЭК в которой составляет 200–300 кл/мл (удивительно, но у больных, находящихся в реанимации, такие цифры не встречаются [23]).

Данные, полученные нами при исследовании методом сканирующей электронной микроскопии и методом поточной цитофлуориметрии крови, взятой из кубитальной вены больных COVID-19, значительно отличаются от приведенных выше результатов [24]. Наши средние результаты, характеризующие уровень ЦЭК, составляли 300–400 кл/мл, что соответствует максимальным величинам, полученным другими авторами у отдельных пациентов [21–23]. Заметим, что больные, включенные в наше исследование, не относились к категории тяжелых или критических, но тем не менее у них наблюдалась столь высокая степень десквамации эндотелия. По всей видимости, различия величин концентрации ЦЭК связаны с особенностями методов, использовавшихся в разных работах (анализ особенностей этих методов и оценка достоверности полученных с их помощью результатов даны в работах Л.И. Бурячковой и др., а также А. Melkumyants et al. [24, 25]).

Наши результаты позволяют сделать вывод о том, что повреждение и десквамация эндотелия, вызываемые вирусом SARS-CoV-2, приводят к весьма значительной денудации сосудов, что неизбежно должно вызывать как нарушение нормального функционирования сосудистой системы, так и сдвиг параметров крови, приводящий к интенсивному внутрисосудистому тромбообразованию.

Из сказанного выше следует, что основным фактором, «разрешающим» вирусу осуществлять свою деятельность по повреждению

органов, является повреждение эндотелия. Соответственно, искать патогенетическую терапию следует не только среди средств, способных непосредственно уничтожать вирус или подавлять его репликацию, но и среди средств, защищающих сосудистый эндотелий.

Если до 1980 г. считали, что монослой клеток эндотелия выполняет только две функции – барьерную, предотвращая проникновению форменных элементов крови в сосудистую стенку, и антитромбогенную, препятствующую внутрисосудистому свертыванию крови, то после классической работы R.F. Furchgott и J.V. Zawadzki [26] представления о роли эндотелия в функционировании сосудистой системы значительно расширились. Выяснилось, что этот монослой клеток, покрывающий все поверхности, контактирующие с кровью, выполняет важнейшие функции не только в регуляции сосудистого тонуса и деятельности системы гемостаза, но и при осуществлении иммунных реакций [27]. Это связано с тем, что эндотелиоциты являются объектом инфицирования со стороны большинства вирусов, а повреждение эндотелия и десквамация эндотелиальных клеток характерны для многих критических состояний, в частности для тяжелых инфекций и сепсиса, вызываемых вирусами [28], включающих активную иммунную защиту и сопровождающихся цитокиновым штормом. К таким состояниям относится и COVID-19 [16, 29].

Особая роль эндотелия в распространении новой коронавирусной инфекции обусловлена тем, что рецептор АПФ2, с которым связывается вирус SARS-CoV-2, экспрессируется на эндотелиоцитах практически всех органов. Высокая экспрессия рецептора АПФ2 выявлена на альвеолярных эпителиальных клетках легких и эпителиальных клетках тонкого кишечника, на эндотелиальных и гладкомышечных клетках сосудов всех органов, в базальном эпидермальном слое кожи и в слизистой оболочке полости рта и носа.

В результате складывается ясная картина распространения инфекции в организме человека. Коронавирус, проникая через дыхательные пути в альвеолы, вызывает их поражение, нарушает целостность альвеолярно-капиллярного барьера, попадает в сосудистое русло малого круга и разносится током крови по всему организму, прикрепляясь к эндотелиоцитам всех органов и проникая в эти клетки. Реплицируясь в эндотелиоцитах, коронавирус убивает «прюитившую его» эндотелиальную клетку, эндотелиоциты отделяются от стенки сосуда, оголяя тромбогенную и провоспалительную субэндотелиальную поверхность, что, в свою очередь, приводит к развитию коагулопатии, периваскулярному воспалению, отеку тканей и прокоагулянтному состоянию. Из этих соображений следует, что нужно пытаться искать фармакологические или иные воздействия, способные в той или иной степени защитить эндотелий от повреждающего действия вируса.

### **РОЛЬ ГЛИКОКАЛИКСА В ЗАЩИТЕ ЭНДОТЕЛИЯ**

Хотя в большинстве статей, посвященных структуре сосудистой стенки и функции ее различных слоев, можно найти утверждение о том, что именно монослой эндотелиоцитов является «границей» между кровью и сосудистой стенкой, это утверждение не совсем верно. Дело в том, что у эндотелия есть свой защитный слой, производимый самим эндотелием внеклеточный матрикс, – гликокаликс (ГК). Это слой макромолекул, состоящий из протеогликанов, гликозаминогликанов, гликопротеинов и гликолипидов [30]. Он покрывает люминальную (обращенную в просвет сосуда) поверхность эндотелиальных клеток [31], и именно ГК в комбинации с эндотелием обеспечивают гомеостаз сосудистой сети, поскольку они регулируют проницаемость и тонус сосудов, предотвращают возникновение микрососудистого тромбоза и подавляют адгезию лейкоцитов и

тромбоцитов. Неповрежденное состояние гликокаликса играет важнейшую роль в нормальном функционировании кровеносных сосудов. Именно повреждение гликокаликса является первым шагом, приводящим в конечном итоге к дисфункции эндотелия.

Гликокаликс представляет собой весьма лабильную структуру, которая легко повреждается при низком напряжении сдвига, обусловленном течением крови, при действии ряда химических факторов, которые способны разрушать структуры, из которых состоит гликокаликс: гиалуронан, гепаран сульфат, дерматан сульфат, сиаловые кислоты. Разрушение ГК «открывает дорогу» повреждающим факторам к клеткам эндотелия, что приводит к усилению тромбообразования, развитию отека тканей вследствие изменения проницаемости капилляров, к воспалению сосудистой стенки и, наконец, к развитию гиперкоагуляции и парезу регуляции сосудистого тонуса [32–34].

Известно, что эндотелиальный ГК разрушается при многих патологических состояниях: в частности, повреждение ГК вызывают вирусы, что особенно выражено при сепсисе [35]. Выяснилось также, что повреждение эндотелиального ГК является обязательным фактором при COVID-19 [36, 37]. Основываясь на этих данных, вполне естественной попыткой противодействовать разрушительному действию вируса SARS-CoV-2 представляется поиск способа предохранить ГК от разрушения, предупредив, таким образом, повреждение эндотелиальных клеток и следующее за этим нарушение гемостаза.

### **ЗАЩИТНАЯ РОЛЬ СУЛОДЕКСИДА**

Наиболее перспективным способом борьбы с повреждениями эндотелия нам представляется использование сулодексида – гликозаминогликана, обладающего способностью защищать ГК, а следовательно, и эндотелий [38].

Сулодексид (торговое название Вессел® Дуэ Ф) – препарат, производимый фирмой «Альфасигма С.п.А.»

(Италия). Он состоит из двух фракций, получаемых из слизистой оболочки тонкого кишечника свиней, это естественная смесь быстро движущейся гепариноподобной фракции (80%) и дерматана сульфата (20%). Поскольку дерматан сульфат является элементом эндотелиального гликокаликса – слоя протеогликанов, покрывающего обращенную в просвет сосуда поверхность эндотелия и защищающего, таким образом, эндотелий от повреждающих воздействий, то сулодексид, защищая гликокаликс, тем самым защищает эндотелий от внешних воздействий и восстанавливает его целостность при повреждениях. Гепариноподобная фракция должна была бы, естественно, действовать как антикоагулянт, однако многочисленные исследования [39, 40] показали, что сулодексид оказывает не только (и не столько) антикоагулянтный эффект, сколько антиагрегантное, антитромботическое и ангиопротекторное действие [41–43]. Он подавляет активность фактора X, усиливает синтез и секрецию простаглицлина (простагландина P<sub>g</sub>I<sub>2</sub>), снижает концентрацию фибриногена в плазме. Сулодексид также повышает концентрацию активатора тканевого фактора и снижает концентрацию в крови его ингибитора.

Исследования, осуществленные как на культуре клеток, так и на животных и людях [44, 45], показали, что сулодексид, подавляя высвобождение провоспалительных цитокинов (в особенности IL-6 и ФНО) и химокинов, значительно противодействует воспалительному процессу. Кроме того, было установлено, что сулодексид, ослабляя оксидативный стресс посредством уменьшения продукции активных форм кислорода и увеличения образования супероксиддисмутазы, противодействует повреждению гликокаликса. Помимо этого, сулодексид, разумеется, в силу своего состава, является мощным антитромботическим фактором, подавляющим агрегацию тромбоцитов в ответ на действие тромбина и тканевого

фактора, что создает эффект, сходный с действием эноксапарина [46, 47].

Обладая такими замечательными свойствами, сулодексид должен препятствовать развитию повреждения эндотелия при различной сосудистой патологии, а при COVID-19, естественно, должен тормозить развитие воспаления и коагулопатии.

Поскольку основным повреждающим моментом при COVID-19 является гиперкоагуляция с образованием микротромбов, с самого начала распространения инфекции для лечения больных применяли антикоагулянты – обычно низкомолекулярные гепарины. Длительное время шла дискуссия о том, какие дозы – профилактические, промежуточные или лечебные следует использовать для того, чтобы, с одной стороны, воспрепятствовать тромбообразованию, а с другой – не вызвать кровотечения, которое может оказаться летальным. Недавно Американский институт здоровья (NIH) выпустил рекомендации, согласно которым госпитализированным пациентам следует назначать только профилактические дозы антикоагулянтов, а при выписке из стационара полностью отменять антикоагулянтную терапию [48].

Такие рекомендации, учитывая высокую частоту образования тромбов и тромботические осложнения, возникающие на стадии постковида, нам кажутся странными. Но поскольку риск кровотечений все-таки нельзя вывести из рассмотрения, то, на наш взгляд, идеальным препаратом здесь мог бы служить сулодексид. С одной стороны, его антитромботический эффект сопоставим с эффектом эноксапарина [47], с другой стороны, он практически не вызывает кровотечений [41]. Если учесть, что сулодексид выпускается не только в виде раствора для внутривенного введения, но и в виде капсул для орального применения, он вполне мог бы быть использован и в стационарах, и в амбулаторных условиях.

Лечение больных COVID-19 в амбулаторных условиях с помощью сулодексида было

продемонстрировано группой мексиканских исследователей. Поскольку очевидно, что эффект от лечения должен быть тем более выражен, чем раньше начато лечение (это позволит минимизировать время повреждения гликокаликса и эндотелия), эти врачи начинали лечение больных COVID-19 на амбулаторном этапе в течение не более трех дней после появления симптомов болезни [49]. Давая больным перорально в течение 21 дня сулодексид в дозе 1 000 липопротеинлипазных единиц/сут, исследователи получили весьма выразительный результат: 243 невакцинированных пациента начинали получать перорально либо сулодексид (124 пациента), либо плацебо (119 больных). За все время лечения в группе сулодексида было госпитализировано 17,7% пациентов, тогда как в группе плацебо их было 29,4% ( $p = 0,03$ ). В респираторной поддержке в группе сулодексида нуждались 29,8% больных, а в группе плацебо – 42% ( $p = 0,05$ ). И хотя в обеих группах часть больных приходилось вентилировать принудительно (ИВЛ), а некоторые пациенты умерли,

количество больных в этих конечных точках в группе сулодексида было вдвое меньше, чем в группе плацебо. Эти данные свидетельствуют об эффективности сулодексида в лечении COVID-19 на амбулаторном этапе.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итог, можно заключить, что обладающий множеством достоинств (безопасность, возможность перорального приема) препарат сулодексид способен эффективно снижать сосудистое воспаление, препятствовать развитию коагулопатии, что способствует выздоровлению больных COVID-19. Таким образом, сулодексид представляется весьма перспективным средством для лечения больных, пораженных вирусом SARS-CoV-2, хотя эффективность и механизм действия этого препарата требуют еще дальнейшего углубленного исследования.

Поступила / Received 08.11.2021

Поступила после рецензирования / Revised 29.11.2021

Принята в печать / Accepted 30.11.2021

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Zhu N., Zhang D., Wang W., Li X., Yang B., Song J. et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382(8):727–733. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>.
- Wiersinga W.J., Rhodes A., Cheng A.C., Peacock S.J., Prescott H.C. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA.* 2020;324(8):782–793. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12839>.
- Chen N., Zhou M., Dong X., Qu J., Gong F., Han Y. et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: A descriptive study. *Lancet.* 2020;395(10223):507–513. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7).
- Prabakaran P., Xiao X., Dimitrov D.S. A model of the ACE2 structure and function as a SARS-CoV receptor. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004;314(1):235–241. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2003.12.081>.
- Zaim S., Chong J.H., Sankaranarayanan V., Harky A. COVID-19 and multi-organ response. *Curr Probl Cardiol.* 2020;45(8):100618. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2020.100618>.
- Маев И.В., Шпектор А.В., Васильева Е.Ю., Манчуров В.Н., Андреев Д.Н. Новая коронавирусная инфекция COVID-19: экстрапульмональные проявления. *Терапевтический архив.* 2020;(8):4–11. <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.08.000767>.
- Kochi A.N., Tagliari A.P., Forleo G.B., Fassini G.M., Tondo C. Cardiac and arrhythmic complications in patients with COVID-19. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2020;31(5):1003–1008. <https://doi.org/10.1111/jce.14479>.

8. Zheng Y.-Y., Ma Y.-T., Zhang J.-Y., Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17(5):259–260. <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0360-5>.
9. Lee I.-C., Huo T.-I., Huang Y.-H. Gastrointestinal and liver manifestations in patients with COVID-19. *J Chin Med Assoc.* 2020;83(6):521–523. <https://doi.org/10.1097/JCMA.0000000000000319>.
10. Batlle D., Soler M.J., Sparks M.A., Hiremath S., South A.M., Welling P.A., Swaminathan S. Acute kidney injury in COVID-19: emerging evidence of a distinct pathophysiology. *J Am Soc Nephrol.* 2020;31(7):1380–1383. <https://doi.org/10.1681/ASN.2020040419>.
11. Portolés J., Marques M., López-Sánchez P., de Valdenebro M., Muñoz E., Serrano M.L. et al. Chronic kidney disease and acute kidney injury in the COVID-19 Spanish outbreak. *Nephrol Dial Transplant.* 2020;35(8):1353–1361. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfaa189>.
12. Zhang C., Shi L., Wang F.S. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5(5):428–430. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30057-1](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30057-1).
13. Ellul M.A., Benjamin L., Singh B., Lant S., Michael B.D., Easton A. et al. Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurol.* 2020;19(9):767–783. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30221-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30221-0).
14. Yachou Y., El Idrissi A., Belapasov V., Ait Benali S. Neuroinvasion, neurotropic, and neuroinflammatory events of SARS-CoV-2: Understanding the neurological manifestations in COVID-19 patients. *Neurol Sci.* 2020;41(10):2657–2669. <https://doi.org/10.1007/s10072-020-04575-3>.
15. Baig A.M. Neurological manifestations in COVID-19 caused by SARS-CoV-2. *CNS Neurosci Ther.* 2020;26(5):499–501. <https://doi.org/10.1111/cns.13372>.
16. Pons S., Fodil S., Azoulay E., Zafrani L. The vascular endothelium: the cornerstone of organ dysfunction in severe SARS-CoV-2 infection. *Crit Care.* 2020;24(1):1–8. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03062-7>.
17. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P., Haberecker M., Andermatt R., Zinkernagel A.S. et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* 2020;395(10234):1417–1418. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5).
18. O'Sullivan J.M., Mc Gonagle D., Ward S.E., Preston R.J., O'Donnell J.S. Endothelial cells orchestrate COVID-19 coagulopathy. *Lancet Haematol.* 2020;7(8):e553–e555. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(20\)30215-5](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30215-5).
19. Воробьев П.А., Момот А.П., Зайцев А.А., Елыкомов В.А., Сычев Д.А., Краснова Л.С. и соавт. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови при инфекции COVID-19. *Терапия.* 2020;(5):25–34. <https://doi.org/10.18565/therapy.2020.5.25-34>.
20. Зайратьянец О.В. (ред.). *Патологическая анатомия COVID-19. Атлас.* М.; 2020. 140 с. Режим доступа: <https://mosgorzdrav.ru/uploads/imperavi/ru-RU/%D0%9F%D0%B0%D1%82%D0%B0%D0%BD%D0%B0%D1%82%D0%BE%D0%CD%D0%B8%D1%87%D0%B5%D1%81%D0%BA%D0%B8%D0%B9%20%D0%B0%D1%82%D0%BB%D0%B0%D1%81%2023.06.2020%20-%202.pdf>.
21. Guervilly C., Burtsey S., Sabatier F., Cauchois R., Lano G., Abdili E. et al. Circulating endothelial cells as a marker of endothelial injury in severe COVID-19. *J Infect Dis.* 2020;222(11):1789–1793. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa528>.
22. Moussa M.D., Santonocito C., Fagnoul D., Donadello K., Pradier O., Gaussem P. et al. Evaluation of endothelial damage in sepsis-related ARDS using circulating endothelial cells. *Intensive Care Med.* 2015;41(2):231–238. <https://doi.org/10.1007/s00134-014-3589-9>.
23. Mancuso P., Gidaro A., Gregato G., Raveane A., Cremonesi P., Quarna J. et al. Circulating endothelial progenitors are increased in COVID-19 patients and correlate with SARS-CoV-2 RNA in severe cases. *J Thromb Haemost.* 2020;18(10):2744–2750. <https://doi.org/10.1111/jth.15044>.
24. Бурячковская Л.И., Мелькумянц А.М., Ломакин Н.В., Антонова О.А., Ермишкин В.В. Повреждение сосудистого эндотелия и эритроцитов у больных COVID-19. *Consilium Medicum.* 2021;(6):469–476. <https://doi.org/10.26442/20751753.2021.6.200939>.
25. Melkumyants A., Buryachkovskaya L., Lomakin N., Antonova O., Serebruany V. Mild COVID-19 and Impaired Cell-Endothelial Crosstalk: Considering Long-Term Antithrombotics and Vascular Protection? *Thromb Haemost.* 2021. <https://doi.org/10.1055/a-1551-9911>.
26. Furchgott R.F., Zawadzki J.V. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature.* 1980;288(5789):373–376. <https://doi.org/10.1038/288373a0>.
27. Ackermann M., Verleden S.E., Kuehmel M., Haverich A., Welte T., Laenger F. et al. Pulmonary vascular endotheliitis, thrombosis and angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383(2):120–128. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2015432>.

28. Ince C., Mayeux P.R., Nguyen T., Gomez H., Kellum J.A., Ospina-Tascón G.A. et al. The endothelium in sepsis. *Shock*. 2016;45(3):259–270. <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000000473>.
29. Teijaro J.R., Walsh K.B., Cahalan S., Fremgen D.M., Roberts E., Scott F. et al. Endothelial cells are central orchestrators of cytokine amplification during influenza virus infection. *Cell*. 2011;146(6):980–991. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.08.015>.
30. Weinbaum S., Tarbell J.M., Damiano E.R. The structure and function of the endothelial glycocalyxlayer. *Annu Rev Biomed Eng*. 2007;9:121–167. <https://doi.org/10.1146/annurev.bioeng.9.060906.151959>.
31. Alphonsus C.S., Rodseth R.N. The endothelial glycocalyx: a review of the vascular barrier. *Anaesthesia*. 2014;69(7):777–784. <https://doi.org/10.1111/anae.12661>.
32. Zhang X., Sun D., Song J.W., Zullo J., Lipphardt M., Coneh-Gould L., Goligorsky M.S. Endothelial cell dysfunction and glycocalyx – A vicious circle. *Matrix Biol*. 2018;71–72:421–431. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2018.01.026>.
33. Frati-Munari A.C. Medical significance of endothelial glycocalyx. *Arch Cardiol Mex*. 2013;83(4):303–312. <https://doi.org/10.1016/j.acmx.2013.04.015>.
34. Becker B.F., Jacob M., Leipert S., Salmon A.H., Chappell D. Degradation of the endothelial glycocalyx in clinical settings: searching for the sheddases. *Br J Clin Pharmacol*. 2015;80(3):389–402. <https://doi.org/10.1111/bcp.12629>.
35. Henrich M., Gruss M., Weigand M.A. Sepsis-induced degradation of endothelial glycocalix. *Scientific World Journal*. 2010;10:917–923. <https://doi.org/10.1100/tsw.2010.88>.
36. Yamaoka-Tojo M. Endothelial glycocalyx damage as a systemic inflammatory microvascular endotheliopathy in COVID-19. *Biomed J*. 2020;43(5):399–413. <https://doi.org/10.1016/j.bj.2020.08.007>.
37. Yamaoka-Tojo M. Vascular endothelial glycocalyx damage in COVID-19. *Int J Mol Sci*. 2020;21(24):9712. <https://doi.org/10.3390/ijms21249712>.
38. Hoppensteadt D.A., Fareed J. Pharmacological profile of sulodexide. *Int Angiol*. 2014;33(3):229–235. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24936531>.
39. Ofosu F.A. Pharmacological actions of sulodexide. *Semin Thromb Hemost*. 1998;24(2):127–138. <https://doi.org/10.1055/s-2007-995831>.
40. Lauver D.A., Lucchesi B.R. Sulodexide: a renewed interest in this glycosaminoglycan. *Cardiovasc Drug Rev*. 2006;24(3–4):214–226. <https://doi.org/10.1111/j.1527-3466.2006.00214.x>.
41. Munari A.C., Cantu S.O., Huet N.E., Alfaro M.A. Could Sulodexide be Helpful in COVID-19? *Cardiol*. 2021;4(1):1040. Available at: <https://meddocsonline.org/annals-of-cardiology-and-vascular-medicine/could-sulodexide-be-helpful-in-COVID-19.pdf>.
42. Li T., Liu X., Zhao Z., Ni L., Liu C. Sulodexide recovers endothelial function through reconstructing glycocalyx in the balloon-injury rat carotid artery model. *Oncotarget*. 2017;8(53):91350. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.20518>.
43. Suminska-Jasinska K., Polubinska A., Ciszewicz M., Mikstacki A., Antoniewicz A., Breborowicz A. Sulodexide reduces senescence-related changes in human endothelial cells. *Med Sci Monit*. 2011;17(4):CR222. <https://doi.org/10.12659/msm.881719>.
44. Masola V., Zaza G., Onisto M., Lupo A., Gambaro G. Glycosaminoglycans, proteoglycans and sulodexide and the endothelium: biological roles and pharmacological effects. *Int Angiol*. 2014;33(3):243–254. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24936533>.
45. Mannello F., Ligi D., Canale M., Raffetto J.D. Sulodexide down-regulates the release of cytokines, chemokines, and leukocyte colony stimulating factors from human macrophages: role of glycosaminoglycans in inflammatory pathways of chronic venous disease. *Curr Vasc Pharmacol*. 2014;12(1):173–185. <https://doi.org/10.2174/157016111666131126144025>.
46. Coccheri S., Mannello F. Development and use of sulodexide in vascular diseases: implications for treatment. *Drug Des Devel Ther*. 2014;8:49–65. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S6762>.
47. Adiguzel C., Iqbal O., Hoppensteadt D., Jeske W., Cunanan J., Litinas E. et al. Comparative anticoagulant and platelet modulatory effects of enoxaparin and sulodexide. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2009;15(5):501–511. <https://doi.org/10.1177/1076029609338711>.
48. Эрлих А.Д. Антикоагулянты и антиагреганты в эпоху COVID-19. *Атеротромбоз*. 2021;(1):58–66. <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2021-11-1-58-66>.
49. Gonzalez-Ochoa A.J., Raffetto J.D., Hernández A.G., Zavala N., Gutiérrez O., Vargas A., Loustaunau J. Sulodexide in the treatment of patients with early stages of COVID-19: a randomized controlled trial. *Thromb Haemost*. 2021;121(7):944–954. <https://doi.org/10.1055/a-1414-5216>.



## REFERENCES

- Zhu N., Zhang D., Wang W., Li X., Yang B., Song J. et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382(8):727–733. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>.
- Wiersinga W.J., Rhodes A., Cheng A.C., Peacock S.J., Prescott H.C. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA.* 2020;324(8):782–793. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12839>.
- Chen N., Zhou M., Dong X., Qu J., Gong F., Han Y. et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: A descriptive study. *Lancet.* 2020;395(10223):507–513. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7).
- Prabakaran P., Xiao X., Dimitrov D.S. A model of the ACE2 structure and function as a SARS-CoV receptor. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004;314(1):235–241. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2003.12.081>.
- Zaim S., Chong J.H., Sankaranarayanan V., Harky A. COVID-19 and multi-organ response. *Curr Probl Cardiol.* 2020;45(8):100618. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2020.100618>.
- Maev I.V., Shpektor A.V., Vasilyeva E.Yu., Manchurov V.N., Andreev D.N. Novel coronavirus infection COVID-19: extra-pulmonary manifestations. *Terapevticheskii arkhiv = Therapeutic Archive.* 2020;(8):4–11. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.08.000767>.
- Kochi A.N., Tagliari A.P., Forleo G.B., Fassini G.M., Tondo C. Cardiac and arrhythmic complications in patients with COVID-19. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2020;31(5):1003–1008. <https://doi.org/10.1111/jce.14479>.
- Zheng Y.-Y., Ma Y.-T., Zhang J.-Y., Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17(5):259–260. <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0360-5>.
- Lee I.-C., Huo T.-I., Huang Y.-H. Gastrointestinal and liver manifestations in patients with COVID-19. *J Chin Med Assoc.* 2020;83(6):521–523. <https://doi.org/10.1097/JCMA.0000000000000319>.
- Battle D., Soler M.J., Sparks M.A., Hiremath S., South A.M., Welling P.A., Swaminathan S. Acute kidney injury in COVID-19: emerging evidence of a distinct pathophysiology. *J Am Soc Nephrol.* 2020;31(7):1380–1383. <https://doi.org/10.1681/ASN.2020040419>.
- Portolés J., Marques M., López-Sánchez P., de Valdenebro M., Muñoz E., Serrano M.L. et al. Chronic kidney disease and acute kidney injury in the COVID-19 Spanish outbreak. *Nephrol Dial Transplant.* 2020;35(8):1353–1361. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfaa189>.
- Zhang C., Shi L., Wang F.S. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5(5):428–430. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30057-1](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30057-1).
- Ellul M.A., Benjamin L., Singh B., Lant S., Michael B.D., Easton A. et al. Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurol.* 2020;19(9):767–783. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30221-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30221-0).
- Yachou Y., El Idrissi A., Belapasov V., Ait Benali S. Neuroinvasion, neurotropic, and neuroinflammatory events of SARS-CoV-2: Understanding the neurological manifestations in COVID-19 patients. *Neurol Sci.* 2020;41(10):2657–2669. <https://doi.org/10.1007/s10072-020-04575-3>.
- Baig A.M. Neurological manifestations in COVID-19 caused by SARS-CoV-2. *CNS Neurosci Ther.* 2020;26(5):499–501. <https://doi.org/10.1111/cns.13372>.
- Pons S., Fodil S., Azoulay E., Zafrani L. The vascular endothelium: the cornerstone of organ dysfunction in severe SARS-CoV-2 infection. *Crit Care.* 2020;24(1):1–8. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03062-7>.
- Varga Z., Flammer A.J., Steiger P., Haberecker M., Andermatt R., Zinkernagel A.S. et al. Endothelial cell infection and endothelitis in COVID-19. *Lancet.* 2020;395(10234):1417–1418. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5).
- O'Sullivan J.M., Mc Gonagle D., Ward S.E., Preston R.J., O'Donnell J.S. Endothelial cells orchestrate COVID-19 coagulopathy. *Lancet Haematol.* 2020;7(8):e553–e555. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(20\)30215-5](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30215-5).
- Vorobyev P.A., Momot A.P., Zaitsev A.A., Elykomov V.A., Sychev D.A., Krasnova L.S. et al. Disseminated intravascular coagulation syndrome in COVID-19 infection. *Terapiya = Therapy.* 2020;(5):25–34. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/therapy.2020.5.25-34>.
- Zayratyants O.V. (ed.). *Pathological anatomy of COVID-19. Atlas.* Moscow; 2020. 140 p. (In Russ.) Available at: <https://mosgorzdrav.ru/uploads/imperavi/ru-RU/%D0%9F%D0%B0%D1%82%D0%B0%D0%BD%D0%B0%D1%82%D0%BE%D0%BC%D0%B8%D1%87%D0%B5%D1%81%D0%BA%D0%B8%D0%B9%20%D0%B0%D1%82%D0%BB%D0%B0%D1%81%2023.06.2020%20-%202.pdf>.

21. Guervilly C., Burtey S., Sabatier F., Cauchois R., Lano G., Abdili E. et al. Circulating endothelial cells as a marker of endothelial injury in severe COVID-19. *J Infect Dis.* 2020;222(11):1789–1793. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa528>.
22. Moussa M.D., Santonocito C., Fagnoul D., Donadello K., Pradier O., Gaussem P. et al. Evaluation of endothelial damage in sepsis-related ARDS using circulating endothelial cells. *Intensive Care Med.* 2015;41(2):231–238. <https://doi.org/10.1007/s00134-014-3589-9>.
23. Mancuso P., Gidaro A., Gregato G., Raveane A., Cremonesi P., Quarna J. et al. Circulating endothelial progenitors are increased in COVID-19 patients and correlate with SARS-CoV-2 RNA in severe cases. *J Thromb Haemost.* 2020;18(10):2744–2750. <https://doi.org/10.1111/jth.15044>.
24. Buryachkovskaya L.I., Melkumyants A.M., Lomakin N.V., Antonova O.A., Ermiskin V.V. Injury Of Vascular Endothelium And Erythrocytes In Covid-19 Patients. *Consilium Medicum.* 2021;(6):469–476. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/0751753.2021.6.200939>.
25. Melkumyants A., Buryachkovskaya L., Lomakin N., Antonova O., Serebruany V. Mild COVID-19 and Impaired Cell-Endothelial Crosstalk: Considering Long-Term Antithrombotics and Vascular Protection? *Thromb Haemost.* 2021. <https://doi.org/10.1055/a-1551-9911>.
26. Furchgott R.F., Zawadzki J.V. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature.* 1980;288(5789):373–376. <https://doi.org/10.1038/288373a0>.
27. Ackermann M., Verleden S.E., Kuehmel M., Haverich A., Welte T., Laenger F. et al. Pulmonary vascular endothelitis, thrombosis and angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383(2):120–128. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2015432>.
28. Ince C., Mayeux P.R., Nguyen T., Gomez H., Kellum J.A., Ospina-Tascón G.A. et al. The endothelium in sepsis. *Shock.* 2016;45(3):259–270. <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000000473>.
29. Tejjaro J.R., Walsh K.B., Cahalan S., Fremgen D.M., Roberts E., Scott F. et al. Endothelial cells are central orchestrators of cytokine amplification during influenza virus infection. *Cell.* 2011;146(6):980–991. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.08.015>.
30. Weinbaum S., Tarbell J.M., Damiano E.R. The structure and function of the endothelial glycocalyxlayer. *Annu Rev Biomed Eng.* 2007;9:121–167. <https://doi.org/10.1146/annurev.bioeng.9.060906.151959>.
31. Alphonsus C.S., Rodseth R.N. The endothelial glycocalyx: a review of the vascular barrier. *Anaesthesia.* 2014;69(7):777–784. <https://doi.org/10.1111/anae.12661>.
32. Zhang X., Sun D., Song J.W., Zullo J., Lipphardt M., Coneh-Gould L., Goligorsky M.S. Endothelial cell dysfunction and glycocalyx – A vicious circle. *Matrix Biol.* 2018;71–72:421–431. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2018.01.026>.
33. Frati-Munari A.C. Medical significance of endothelial glycocalyx. *Arch Cardiol Mex.* 2013;83(4):303–312. <https://doi.org/10.1016/j.acmx.2013.04.015>.
34. Becker B.F., Jacob M., Leipert S., Salmon A.H., Chappell D. Degradation of the endothelial glycocalyx in clinical settings: searching for the sheddases. *Br J Clin Pharmacol.* 2015;80(3):389–402. <https://doi.org/10.1111/bcp.12629>.
35. Henrich M., Gruss M., Weigand M.A. Sepsis-induced degradation of endothelial glycocalyx. *Scientific World Journal.* 2010;10:917–923. <https://doi.org/10.1100/tsw.2010.88>.
36. Yamaoka-Tojo M. Endothelial glycocalyx damage as a systemic inflammatory microvascular endotheliopathy in COVID-19. *Biomed J.* 2020;43(5):399–413. <https://doi.org/10.1016/j.bj.2020.08.007>.
37. Yamaoka-Tojo M. Vascular endothelial glycocalyx damage in COVID-19. *Int J Mol Sci.* 2020;21(24):9712. <https://doi.org/10.3390/ijms21249712>.
38. Hoppensteadt D.A., Fareed J. Pharmacological profile of sulodexide. *Int Angiol.* 2014;33(3):229–235. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24936531>.
39. Ofosu F.A. Pharmacological actions of sulodexide. *Semin Thromb Hemost.* 1998;24(2):127–138. <https://doi.org/10.1055/s-2007-995831>.
40. Lauver D.A., Lucchesi B.R. Sulodexide: a renewed interest in this glycosaminoglycan. *Cardiovasc Drug Rev.* 2006;24(3–4):214–226. <https://doi.org/10.1111/j.1527-3466.2006.00214.x>.
41. Munari A.C., Cantu S.O., Huet N.E., Alfaro M.A. Could Sulodexide be Helpful in COVID-19? *Cardiol.* 2021;4(1):1040. Available at: <https://meddocsonline.org/annals-of-cardiology-and-vascular-medicine/could-sulodexide-be-helpful-in-COVID-19.pdf>.
42. Li T., Liu X., Zhao Z., Ni L., Liu C. Sulodexide recovers endothelial function through reconstructing glycocalyx in the balloon-injury rat carotid artery model. *Oncotarget.* 2017;8(53):91350. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.20518>.

43. Suminska-Jasinska K., Polubinska A., Ciszewicz M., Mikstacki A., Antoniewicz A., Breborowicz A. Sulodexide reduces senescence-related changes in human endothelial cells. *Med Sci Monit.* 2011;17(4):CR222. <https://doi.org/10.12659/msm.881719>.
44. Masola V., Zaza G., Onisto M., Lupo A., Gambaro G. Glycosaminoglycans, proteoglycans and sulodexide and the endothelium: biological roles and pharmacological effects. *Int Angiol.* 2014;33(3):243–254. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24936533>.
45. Mannello F., Ligi D., Canale M., Raffetto J.D. Sulodexide down-regulates the release of cytokines, chemokines, and leukocyte colony stimulating factors from human macrophages: role of glycosaminoglycans in inflammatory pathways of chronic venous disease. *Curr Vasc Pharmacol.* 2014;12(1):173–185. <https://doi.org/10.2174/157016111666131126144025>.
46. Coccheri S., Mannello F. Development and use of sulodexide in vascular diseases: implications for treatment. *Drug Des Devel Ther.* 2014;8:49–65. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S6762>.
47. Adiguzel C., Iqbal O., Hoppensteadt D., Jeske W., Cunanan J., Litinas E. et al. Comparative anticoagulant and platelet modulatory effects of enoxaparin and sulodexide. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2009;15(5):501–511. <https://doi.org/10.1177/1076029609338711>.
48. Erlikh A.D. Anticoagulants and antiaggregants in the COVID-19 era. *Aterotromboz = Atherothrombosis.* 2020;(1):58–66. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2021-11-1-58-66>.
49. Gonzalez-Ochoa A.J., Raffetto J.D., Hernández A.G., Zavala N., Gutiérrez O., Vargas A., Loustaunau J. Sulodexide in the treatment of patients with early stages of COVID-19: a randomized controlled trial. *Thromb Haemost.* 2021;121(7):944–954. <https://doi.org/10.1055/a-1414-5216>.

#### Информация об авторах:

**Мелькумянц Артур Маркович**, д.б.н., профессор, ведущий научный сотрудник, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии; 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а; профессор кафедры физики живых систем, Московский физико-технический институт (Национальный исследовательский университет); 141701, Россия, Долгопрудный, Институтский переулок, д. 9; <https://orcid.org/0000-0003-2948-5382>; [artmelk@gmail.com](mailto:artmelk@gmail.com)

**Бурячковская Людмила Ивановна**, д.б.н., ведущий научный сотрудник, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии; 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а; <https://orcid.org/0000-0002-6186-4190>; [livbur@mail.ru](mailto:livbur@mail.ru)

**Ломакин Никита Валерьевич**, д.м.н., главный внештатный специалист-кардиолог, заведующий отделением неотложной кардиологии и кардиореанимации, Центральная клиническая больница с поликлиникой Управления делами Президента РФ; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 15; [lomakinnikita@gmail.com](mailto:lomakinnikita@gmail.com)

**Антонова Ольга Александровна**, научный сотрудник, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии; 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а; <https://orcid.org/0000-0001-5740-0409>; [loa\\_lu@mail.ru](mailto:loa_lu@mail.ru)

**Ермишкин Владимир Вячеславович**, к.б.н., ведущий научный сотрудник, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии; 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а; <https://orcid.org/0000-0002-3965-0233>; [v.v.erm@mail.ru](mailto:v.v.erm@mail.ru)

**Доценко Юлия Владимировна**, к.м.н., научный сотрудник, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии; 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а; [docenko\\_ulia@mail.ru](mailto:docenko_ulia@mail.ru)

#### Information about the authors:

**Arthur M. Melkumyants**, Dr. Sci. (Biol.), Professor, Leading Researcher, National Medical Research Center of Cardiology; 15a, 3<sup>rd</sup> Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia; Professor of Department of Physics of Living Systems, Moscow Institute of Physics and Technology (National Research University); 9, Institutsky Lane, Dolgoprudny, 141701, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2948-5382>; [artmelk@gmail.com](mailto:artmelk@gmail.com)

**Ljudmila I. Buryachkovskaya**, Dr. Sci. (Biol.), Leading Researcher, National Medical Research Center of Cardiology; 15a, 3<sup>rd</sup> Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6186-4190>; [livbur@mail.ru](mailto:livbur@mail.ru)

**Nikita V. Lomakin**, Dr. Sci. (Med.), Chief Freelance Cardiologist, Head of the Department of Emergency Cardiology and Cardiac Resuscitation, Central Clinical Hospital with Polyclinic of the Office of the President of the Russian Federation; 15, Marshal Timoshenko St., Moscow, 121359, Russia; [lomakinnikita@gmail.com](mailto:lomakinnikita@gmail.com)

**Olga A. Antonova**, Research Associate, National Medical Research Center of Cardiology; 15a, 3<sup>rd</sup> Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5740-0409>; [loa\\_lu@mail.ru](mailto:loa_lu@mail.ru)

**Vladimir V. Ermiskin**, Cand. Sci. (Biol.), Leading Researcher, National Medical Research Center of Cardiology; 15a, 3<sup>rd</sup> Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3965-0233>; [v.v.erm@mail.ru](mailto:v.v.erm@mail.ru)

**Yulia V. Dotsenko**, Cand. Sci. (Med.), Research Associate, National Medical Research Center of Cardiology; 15a, 3<sup>rd</sup> Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia; [docenko\\_ulia@mail.ru](mailto:docenko_ulia@mail.ru)



## Сохраняющийся риск сосудистых осложнений и эффективность длительной двойной антитромбоцитарной терапии после инфаркта миокарда

И.С. Явелов<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-2816-1183>, [IYavelov@gnicpm.ru](mailto:IYavelov@gnicpm.ru)

<sup>1</sup> Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины; 101000, Россия, Москва, Петроверигский переулок, д. 10

<sup>2</sup> Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

### Резюме

В статье рассматриваются данные о длительности сохранения риска и основной причине сосудистых осложнений у больных, перенесших острый коронарный синдром. Представлены предпосылки к продленному использованию двойной антитромбоцитарной терапии после инфаркта миокарда. Рассматриваются результаты крупного международного проспективного рандомизированного плацебо-контролируемого исследования PEGASUS-TIMI 54 по оценке эффективности и безопасности длительного применения сочетания ацетилсалициловой кислоты и блокатора P2Y<sub>12</sub>-рецептора тромбоцитов тикагрелора у больных с высоким риском тромботических осложнений атеросклероза в сроки от 1 до 3 лет после перенесенного инфаркта миокарда. Анализируются оптимальные подходы к продленной двойной антитромбоцитарной терапии после инфаркта миокарда с учетом результатов исследования PEGASUS-TIMI 54, которые легли в основу современных клинических рекомендаций. В исследовании PEGASUS-TIMI 54 продемонстрирована польза продления двойной антитромбоцитарной терапии как минимум до 4 лет после инфаркта миокарда у больных с высоким риском атеротромботических осложнений и установлена целесообразность уменьшения дозы тикагрелора с 90 до 60 мг 2 раза в сутки через 1 год после начала заболевания для обеспечения наилучшего соотношения эффективности и безопасности лечения. Возможность продления двойной антитромбоцитарной терапии с использованием сочетания АСК и тикагрелора в дозе 60 мг 2 раза в сутки через 1 год после инфаркта миокарда предусмотрена в инструкции по медицинскому применению тикагрелора и закреплена в существующих клинических рекомендациях. На сегодняшний день тикагрелор – единственный ингибитор P2Y<sub>12</sub>-рецептора тромбоцитов, одобренный в Российской Федерации как дополнение к АСК при длительной профилактике атеротромботических сердечно-сосудистых событий.

**Ключевые слова:** инфаркт миокарда, профилактика, двойная антитромбоцитарная терапия, ацетилсалициловая кислота, тикагрелор

**Для цитирования:** Явелов И.С. Сохраняющийся риск сосудистых осложнений и эффективность длительной двойной антитромбоцитарной терапии после инфаркта миокарда. *Атеротромбоз*. 2021;11(2):18–28. <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2021-11-2-18-28>.

**Конфликт интересов:** автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

## Persistent risk of vascular complications and efficacy of prolonged dual antiplatelet therapy after myocardial infarction

Igor S. Yavelov<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-2816-1183>, [IYavelov@gnicpm.ru](mailto:IYavelov@gnicpm.ru)

<sup>1</sup> National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine; 10, Petroverigskiy Lane, Moscow, 101990, Russia

<sup>2</sup> Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegateskaya St., Moscow, 127473, Russia

### Abstract

The article discusses data on the duration of risk retention and the main cause of vascular complications in patients with acute coronary syndrome. Preconditions for prolonged use of dual antiplatelet therapy after myocardial infarction are presented. The authors consider the results of a large, prospective, randomized placebo-controlled, multinational PEGASUS-TIMI 54 study evaluating the efficacy and safety of the long-term use of acetylsalicylic acid combined with ticagrelor (P2Y<sub>12</sub> platelet receptor blocker) in patients with a high risk of thrombotic complications of atherosclerosis in the period from 1 to 3 years after myocardial infarction. The article presents an analysis of optimal approaches to prolonged double antiplatelet therapy after myocardial infarction, taking into account the results of the PEGASUS-TIMI 54 study, which laid the foundation for current clinical guidelines. The PEGASUS-TIMI 54 study demonstrated the benefits of prolonged dual antiplatelet therapy for at least 4 years after myocardial infarction in patients with a high risk of atherothrombotic

complications and confirmed the expediency to reduce the dose of ticagrelor from 90 to 60 mg twice daily for 1 year after the onset of the disease to ensure the best balance of efficacy and safety of treatment. The possibility of prolonging double antiplatelet therapy using a combination of ASA and ticagrelor at a dose of 60 mg twice daily for 1 year after myocardial infarction is provided for in the guidelines for medical use of ticagrelor and is enshrined in existing clinical guidelines. Presently, ticagrelor is the only P2Y<sub>12</sub> platelet receptor inhibitor approved in the Russian Federation as an adjunct to ASA for the long-term prevention of atherothrombotic cardiovascular events.

**Keywords:** myocardial infarction, prevention, double antiplatelet therapy, aspirin, ticagrelor

**For citation:** Yavelov I.S. Persistent risk of vascular complications and efficacy of prolonged dual antiplatelet therapy after myocardial infarction. *Aterotromboz = Atherothrombosis*. 2021;11(2):18–28. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2021-11-2-18-28>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Установлено, что риск неблагоприятных исходов, большинство из которых связано с тромботическими осложнениями прогрессирующего атеросклероза и/или тромбозом коронарных стентов, наиболее высок в первые 12 мес. после острого коронарного синдрома (ОКС). Однако опасность сосудистых осложнений у этой категории больных сохраняется намного дольше.

По данным анализа электронных баз данных Швеции (76 687 больных), США (53 909 больных), Великобритании (7 238 больных) и Франции (1 757 больных) среди пациентов, переживших первый год без повторного ИМ, скорректированная сумма случаев смерти, ИМ или инсульта продолжала расти в последующие 3 года и за этот срок составила 16,7–21,3% [1]. Согласно результатам британской и бельгийской частей регистра GRACE, за 5 лет нет различий по смертности между больными, перенесшими инфаркт миокарда с подъемами сегмента ST на ЭКГ, без подъемов сегмента ST или нестабильную стенокардию (19, 22 и 18% соответственно) [2]. И хотя частота повторных ИМ наиболее высока в первый год после первичного ИМ, до 40% повторных ИМ могут возникать в последующие несколько лет [3]. В исследовании PROSPECT, включавшем 697 больных с успешным неосложненным стентированием всех «причинных» стенозов при ОКС, сумма случаев смерти от сердечных причин, остановки сердца, инфаркта миокарда или

госпитализации из-за нестабильной стенокардии за 3 года составила 20,4% [4]. И хотя наибольшая частота неблагоприятных исходов отмечалась в первый год после острого коронарного синдрома, в последующие два года накопление этих событий продолжалось, однако уже не так быстро. Характерно, что только половина случаев нового утяжеления коронарной болезни сердца была обусловлена стенозами, ответственными за первоначальное возникновение ОКС, в то время как у остальных больных ухудшение было связано с поражением других участков коронарного русла. При анализе электронной базы данных Швеции SWEDENEART с 2006 по 2014 г. у 1 898 больных с ИМ и известным стенозом, «ответственным» за возникновение заболевания, в первый год в половине случаев причиной повторного ИМ было поражение других участков коронарного русла, а при продлении наблюдения на срок до 8 лет поражение других участков коронарного русла как причина повторного ИМ начинало заметно преобладать [5].

Все это указывает на важность продленной профилактики тромботических осложнений прогрессирующего коронарного атеросклероза у больных, перенесших ОКС.

В случаях, когда не требуется длительное использование антикоагулянтов, в первый год после ОКС стандартным подходом является двойная антитромбоцитарная терапия с использованием сочетания ацетилсалициловой кислоты (АСК) с

одним из блокаторов P2Y<sub>12</sub>-рецептора тромбоцитов. Соответственно, у больных с сохраняющимся высоким риском коронарного тромбоза по окончании 12-месячного приема двух антиагрегантов разумно рассматривать продолжение двойной антитромбоцитарной терапии, по возможности с использованием сочетания тех же самых препаратов, хорошая переносимость которых очевидна и установлена в ходе предшествующего лечения. Однако, с другой стороны, при длительном использовании усиленной антитромботической терапии у большего числа больных могут возникнуть кровотечения [6–9]. Чтобы обеспечить приемлемое соотношение пользы и риска, подходящим кандидатом для продленного усиленного антитромботического лечения представляется больной с достаточно высоким риском тромботических осложнений прогрессирования коронарного атеросклероза, у которого нет большой опасности спровоцировать клинически значимое кровотечение [6]. Очевидно, одним из критериев отбора таких больных может служить сохранение факторов риска, указывающих на высокую вероятность прогрессирования атеротромбоза [1, 10–12]. Категория больных, у которых оправданно продление двойной антитромбоцитарной терапии после ОКС, определена в рандомизированном контролируемом исследовании PEGASUS-TIMI 54 [13].

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ PEGASUS-TIMI 54**

В многоцентровое (1 161 лечебное учреждение в 31 стране) проспективное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование PEGASUS-TIMI 54 были включены 21 161 пациент в возрасте как минимум 50 лет, перенесших спонтанный (ничем видимым не спровоцированный) ИМ 1–3 года назад и в дополнение к этому имевших как минимум один из следующих прогностически неблагоприятных факторов: возраст как минимум 65 лет; сахарный диабет, требующий лечения; не первый

спонтанный ИМ в анамнезе; многосудистый коронарный атеросклероз; клиренс креатинина ниже 60 мл/мин. Под многосудистым коронарным атеросклерозом понимали наличие стенозов как минимум 50% в двух крупных коронарных артериях, включая основной сосуд, его крупную ветвь или обходной шунт, в случаях, когда ранее была выполнена операция коронарного шунтирования.

Не подходили больные, нуждающиеся в длительном использовании антикоагулянтов, с геморрагическим диатезом, ишемическим инсультом или внутричерепным кровотечением в анамнезе, опухолью центральной нервной системы, патологией внутричерепных сосудов, желудочно-кишечным кровотечением в ближайшие 6 мес. или крупным хирургическим вмешательством в предшествующие 30 дней, тяжелым заболеванием печени (асцит, коагулопатия), а также тяжелой почечной недостаточностью, требующей гемодиализа. Кроме того, как и в предшествующие клинические исследования тикагрелора, не включались больные с высоким риском возникновения брадикардии (известный синдром слабости синусового узла, атриовентрикулярная блокада 2-й или 3-й степени без функционирующего искусственного водителя ритма). Соответственно, очевидно, что речь идет о больных с ИМ 1-го типа (связанным с нестабильностью атеросклеротической бляшки в коронарной артерии) и сохраняющимся высоким риском тромботических осложнений, связанных с прогрессированием коронарного атеросклероза без наиболее очевидных признаков, указывающих на опасность серьезных кровотечений.

Больные были рандомизированы к приему плацебо одной из двух доз тикагрелора – обычной (изученной в исследовании PLATO и рекомендованной для применения в течение 1 года после ОКС) – 90 мг 2 раза в сутки и уменьшенной – 60 мг 2 раза в сутки. Во всех случаях следовало продолжить прием ацетилсалициловой кислоты в дозе 75–150 мг 1 раз в сутки.

Медиана времени от исходного ИМ до включения в исследование составила 1,7 лет.

До включения в исследование 99% больных получали АСК в дозе 75–100 мг 1 раз в сутки. Прием блокатора рецептора P2Y<sub>12</sub> успели прекратить 62% больных. В период набора больных тикагрелор еще не был доступен для широкого применения во многих странах. Соответственно, в период предшествующей двойной антитромбоцитарной терапии сочетание АСК с клопидогрелом получали 94% больных, с прасугрелом – 5%, с тикагрелором – менее 1%, с тиклопидином – менее 1%. В ходе исследования 93% больных получали статины, 82% – бета-адреноблокаторы, 80% – ингибиторы АПФ или блокаторы рецептора ангиотензина. Соответственно, речь

идет об изучении продленной двойной антитромбоцитарной терапии в дополнение к современному лечению, направленному на профилактику осложнений ИМ и прогрессирующего атеросклероза.

Медиана длительности наблюдения составила 33 мес.

Наилучшее соотношение эффективности и безопасности продленной двойной антитромбоцитарной терапии отмечалось при использовании тикагрелора в дозе 60 мг 2 раза в сутки, и именно она была в итоге рекомендована для широкого практического применения. Ниже будут рассмотрены результаты исследования PEGASUS-TIMI 54 с использованием именно этой (уменьшенной) дозы такагрелора (табл.).

**ТАБЛИЦА. Результаты исследования PEGASUS-TIMI 54: исходы за 3 года [13]**  
**TABLE. Results of the PEGASUS-TIMI 54 study: outcomes for 3 years [13]**

	АСК + плацебо	АСК + тикагрелор 60 мг 2 раза в сутки	ОР	р
Сердечно-сосудистая смерть, ИМ или инсульт	9,04%	7,77%	0,84	0,004
Сердечно-сосудистая смерть	3,39%	2,86%	0,83	0,07
ИМ	5,25%	4,53%	0,84	0,03
Инсульт	1,94%	1,47%	0,75	0,03
Критерии безопасности				
Крупные кровотечения по TIMI	1,06%	2,30%	2,32	<0,001
Геморрагический инсульт	0,19%	0,19%	0,97	0,94
Внутричерепные кровотечения	0,47%	0,61%	1,33	0,31
Смертельные кровотечения	0,26%	0,25%	1,0	1,0
Кровотечения, требующие трансфузии	0,72%	2,09%	3,08	<0,001
Кровотечения, приведшие к отмене препарата	1,50%	6,15%	4,40	<0,001
Общая смертность	5,16%	4,69%	0,89	0,14
Побочные эффекты				
Одышка	6,38%	15,84%	2,81	<0,001
Одышка, ставшая причиной отмены препарата	0,79%	4,55%	6,06	<0,001
Одышка как серьезное побочное проявление	0,15%	0,45%	2,70	0,01
Почечные события	2,89%	3,43%	1,17	0,15
Брадикардия	1,98%	2,32%	1,24	0,10
Подагра	1,51%	1,97%	1,48	0,01

Примечания: АСК – ацетилсалициловая кислота, ОР – относительный риск.

Первичной конечной точкой, характеризующей эффективность, была сумма случаев смерти от сердечно-сосудистых причин, повторного ИМ или инсульта, которая оценивалась за 3 года наблюдения. По сравнению с монотерапией АСК риск совокупности этих событий в группе сочетания АСК с тикагрелором в дозе 60 мг 2 раза в сутки был ниже (относительный риск (ОР) 0,84;  $p = 0,004$ ). Аналогичная тенденция отмечалась для каждого из компонентов первичной конечной точки, причем уменьшение риска повторного ИМ достигало статистической значимости. Достоверным оказалось также снижение риска инсульта. Таким образом, общий результат исследования PEGASUS-TIMI 54 был положительным, и однонаправленное изменение каждого из компонентов комбинированной конечной точки свидетельствует в пользу его надежности.

Первичной конечной точкой, характеризующей безопасность, была частота крупных кровотечений по критериям группы TIMI. За 3-летний период наблюдения отмечено достоверное увеличение риска этих событий (ОР 2,32;  $p < 0,001$ ). При этом частота геморрагических инсультов, внутричерепных и смертельных кровотечений в группах тикагрелора существенно не отличалась от плацебо.

Статистически значимых различий по сердечно-сосудистой и общей смертности между группами тикагрелора и плацебо не было. Также не наблюдалось достоверных различий и по частоте смерти, не связанной с сердечно-сосудистыми причинами.

При учете совокупности событий, последствия которых необратимы (сердечно-сосудистая смерть, повторный ИМ, инсульт, внутричерепное или смертельное кровотечение), сочетание АСК с тикагрелором в дозе 60 мг 2 раза в сутки превосходило монотерапию АСК (ОР;  $p = 0,016$ ). Существенного различия в эффективности и безопасности продленного использования тикагрелора в различных подгруппах больных

не было. Это справедливо для мужчин и женщин, больных моложе 75 лет и более старшего возраста, при исходном ИМ с подъемами и без подъемов сегмента ST, при наличии сахарного диабета и без него, при наличии минимум двух ИМ в анамнезе или единственном ИМ, при наличии многососудистого коронарного атеросклероза и без него, при сниженном клиренсе креатинина и относительно сохранной функции почек, наличии периферического атеросклероза и без него [13–17].

По условиям включения в исследование PEGASUS-TIMI 54 после ИМ до начала изучения могло пройти от 1 до 3 лет. К этому времени 62% больных уже прекратили использовать два антиагреганта и перешли на монотерапию АСК. Ретроспективно было проанализировано, как сказались длительность перерыва в приеме двух антиагрегантов на результатах сопоставления тикагрелора и плацебо [18]. По результатам ретроспективного анализа наибольшую выгоду от продленного использования тикагрелора получают больные (1), у которых перерыв между прекращением и возобновлением двойной антитромбоцитарной терапии не превышает 30 сут. (оптимально, если нет перерыва в проведении двойной антитромбоцитарной терапии); (2) при давности ИМ менее 2 лет; (3) при наличии как минимум двух сердечно-сосудистых факторов риска. В подгруппе больных с давностью ИМ менее 2 лет и перерывом между прекращением и возобновлением приема ингибитора  $P2Y_{12}$ -рецептора тромбоцитов менее 1 года польза от продленного применения тикагрелора в дозе 60 мг 2 раза в сутки была более выраженной, чем в исследовании в целом, и, наряду со снижением риска сердечно-сосудистой смерти, повторного ИМ или инсульта (ОР 0,80;  $p = 0,001$ ), а также риска повторного ИМ (ОР 0,83;  $p = 0,041$ ), отмечалось снижение риска сердечно-сосудистой (ОР 0,71;  $p = 0,0041$ ) и общей смерти (ОР 0,80;  $p = 0,018$ ) [19]. Все это указывает на целесообразность непрерывного применения



сочетания АСК с блокатором P2Y<sub>12</sub>-рецептора тромбоцитов в тех случаях, когда решено продлить двойную антитромбоцитарную терапию за пределы 1 года после перенесенного ИМ. Однако если сделать это по каким-то причинам не удалось, можно рассчитывать на успех продления двойной антитромбоцитарной терапии при ее возобновлении в ближайший год после окончания 12-месячного приема сочетания АСК с блокатором P2Y<sub>12</sub>-рецептора тромбоцитов.

В исследовании PEGASUS-TIMI 54 у 99% больных тикагрелор в составе двойной антитромбоцитарной терапии был назначен впервые [13]. Не исключено, что продление использования тикагрелора у уже получавших его на протяжении года (приоритетный подход при ИМ без подъемов сегмента ST, после первичного чрескожного коронарного вмешательства при ИМ с подъемом сегмента ST) даст меньшую частоту осложнений (одышки и, возможно, кровотечения). В пользу этого предположения говорят результаты ретроспективного анализа переносимости тикагрелора в исследовании PEGASUS-TIMI 54 [20]. Так, максимальная частота отмены тикагрелора отмечена в первый год после начала лечения, и в последующем она существенно снижалась: для тикагрелора в дозе 60 мг 2 раза в сутки относительный риск отмены составил 1,56 (при 95%-ных границах доверительного интервала 1,46–1,73) в первый год приема препарата и 1,18 (при 95%-ных границах доверительного интервала 1,06–1,32) в последующие 2 года. Эти данные позволяют полагать, что в повседневной врачебной практике, когда после принятия решения о продлении двойной антитромбоцитарной терапии за пределы 1 года она продолжается без перерыва, при продолжении приема тикагрелора, начатого в ранние сроки ИМ, соотношение пользы и риска его применения в уменьшенной дозе будет более благоприятным, чем в исследовании PEGASUS-TIMI 54. Оптимальная продолжительность двойной антитромбоцитарной терапии после ОКС у

больных с высоким риском атеротромботических осложнений остается неясной. В исследовании PEGASUS-TIMI 54 медиана длительности изучения составляла около 3 лет и у 29% больных после ИМ прошло не менее 5 лет. При ретроспективном анализе оказалось, что больные получают одинаковую пользу и в первый, и на второй, и на третий год после начала исследования [21].

### **ПРОДЛЕННАЯ ДВОЙНАЯ АНТИТРОМБОЦИТАРНАЯ ТЕРАПИЯ ПОСЛЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА: СОВРЕМЕННЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

Результаты исследования PEGASUS-TIMI 54 стали основанием для одобрения регулирующими инстанциями использования тикагрелора в дозе 60 мг 2 раза в сутки в добавление к АСК для продленной профилактики сосудистых осложнений у больных высокого риска, перенесших ИМ. В Российской Федерации одобрение было получено 12 августа 2016 г. с формулировкой «сочетание с АСК для профилактики атеротромботических осложнений у взрослых пациентов с ИМ в анамнезе (перенесенным 1 год и более назад) и высоким риском развития атеротромботического осложнения». Данная опция продленной антитромботической терапии включена в текущие версии рекомендаций Европейского кардиологического общества по ИМ с подъемами сегмента ST на ЭКГ, ОКС без стойких подъемов сегмента ST на ЭКГ, двойной антитромбоцитарной терапией у больных с коронарной болезнью сердца, хроническим коронарным синдромом, а также по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике [22–26]. Подобный подход представлен и в рекомендациях, утвержденных Министерством здравоохранения РФ в середине 2020 г., по стабильной ишемической болезни сердца, ИМ с подъемами сегмента ST на ЭКГ и ОКС без стойких подъемов сегмента ST на ЭКГ с формулировкой «у пациентов, перенесших ИМ и не имевших кровотечений

в первый год двойной терапии ингибиторами агрегации тромбоцитов, рекомендуется рассмотреть возможность ее продления в виде сочетания АСК с уменьшенной дозой тикагрелора (60 мг 2 раза в сутки) вплоть до 36 мес. для профилактики развития атеротромботических сердечно-сосудистых событий» [27–29]. На сегодняшний день тикагрелор – единственный ингибитор P2Y<sub>12</sub>-рецептора тромбоцитов, одобренный в Российской Федерации как дополнение к АСК, при длительной профилактике атеротромботических сердечно-сосудистых событий.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У больных, перенесших острый коронарный синдром, риск повторных ишемических событий остается повышенным достаточно долго и выходит за пределы первых 12 мес. от начала заболевания. В исследовании PEGASUS-TIMI 54

продемонстрирована польза продления двойной антитромбоцитарной терапии как минимум до 4 лет после инфаркта миокарда у больных с высоким риском атеротромботических осложнений и установлена целесообразность уменьшения дозы тикагрелора с 90 до 60 мг 2 раза в сутки через 1 год после начала заболевания для обеспечения наилучшего соотношения эффективности и безопасности лечения. Возможность продления двойной антитромбоцитарной терапии с использованием сочетания АСК и тикагрелора в дозе 60 мг 2 раза в сутки через 1 год после инфаркта миокарда предусмотрена в инструкции по медицинскому применению тикагрелора и закреплена в существующих клинических рекомендациях.

Поступила / Received 03.11.2021

Поступила после рецензирования / Revised 19.11.2021

Принята в печать / Accepted 22.11.2021

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Jernberg T., Hasvold P., Henriksson M., Hjelm H., Thuresson M., Janzon M. Cardiovascular risk in post-myocardial infarction patients: nationwide real world data demonstrate the importance of along-term perspective. *Eur Heart J.* 2015;36(19):1163–1170. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu505>.
2. Fox K.A.A., Carruthers K.F., Dunbar D.R., Graham C., Manning J.R., De Raedt H. et al. Underestimated and under-recognized: the late consequences of acute coronary syndrome (GRACE UK–Belgian Study). *Eur Heart J.* 2010;31(22):2755–2764. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq326>.
3. Figueras J., Missorici M., Lidón R.M., Cortadellas J., Soler Soler J. Coincidental annual distribution of first and second acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2002;89(12):1416–1420. [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(02\)02358-5](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(02)02358-5).
4. Stone G.W., Maehara A., Lansky A.J., de Bruyne B., Cristea E., Mintz G.S. et al. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med.* 2011;364(3):226–235. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1002358>.
5. Varenhorst C., Hasvold P., Johansson S., Janzon M., Albertsson P., Leosdottir M. et al. Culprit and Nonculprit Recurrent Ischemic Events in Patients With Myocardial Infarction: Data From SWEDEHEART (Swedish Web System for Enhancement and Development of Evidence-Based Care in Heart Disease Evaluated According to Recommended Therapies). *J Am Heart Assoc.* 2018;7(1):e007174. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.007174>.
6. Kereiakes D.J., Yeh R.W., Massaro J.M., Cutlip D.E., Steg P.G., Wiviott S.D. et al. DAPT Score Utility for Risk Prediction in Patients With or Without Previous Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67(21):2492–2502. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.03.485>.
7. Mauri L., Kereiakes D.J., Yeh R.W., Driscoll-Shempp P., Cutlip D.E., Steg P.G. et al. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med.* 2014;371(23):2155–2166. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1409312>.

БРИЛИНТА® ДОСТУПНА  
БЕСПЛАТНО  
НА 24 МЕСЯЦА\*

**БРИЛИНТА®**  
ПРЕДОТВРАЩАЕТ БОЛЬШЕ\*  
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ СОБЫТИЙ

ПОПРАВЛЯЕТ  
СИСЛО  
ВНЕ ЗАВИСИМОСТИ  
ОТ НАЛИЧИЯ  
ИЛИ ОТСУТСТВИЯ  
ИШЕМИИ  
СЕРДЦА



\* Тикагелор 90 мг в составе двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТ) vs клопидогрел в составе ДАТ у пациентов с ОКС<sup>1</sup> или тикагелор 60 мг в составе ДАТ vs монотерапия аспирином у пациентов со стабильной ИБС и высоким ишемическим риском<sup>4,5,6</sup>

**СПАСАЕМ БОЛЬШЕ  
СЕГОДНЯ И ЗАВТРА**

**БРИЛИНТА®**  
тикагелор таблетки

**БРИЛИНТА® 90 мг (тикагелор) КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ.** Регистрационный номер: ПЛ-0031059. Торговое название: Брилинта®. Международное непатентованное название: тикагелор. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Показания к применению: Препарат Брилинта®, применяемый одновременно с аспиринсодержащей кислотой, показан для профилактики атеротромботических событий у пациентов с острым коронарным синдромом (нестабильной стенокардией, инфарктом миокарда без подъема сегмента ST (STEMI), включая пациентов, получавших неадекватную терапию, и пациентов, перенесших коронарную реваскуляризацию (ЧКВ) или аортокоронарную шунтизацию (АКШ). Противопоказания: Повышенная чувствительность к тикагелору или любому из компонентов препарата. Активное желудочно-кишечное кровотечение. Внутреннее кровоизлияние в анамнезе. Повышенная нервно-мышечная жесткость. Совместное применение тикагелора с мощными ингибиторами СР3А4 (натрием, этаконазолом, эскариметазолом, инфонормом, ритонавиром и атазанавиром). Детский возраст до 18 лет (в связи с отсутствием данных об эффективности и безопасности применения у данной группы пациентов). Беременность и период грудного вскармливания. С осторожностью: Предиспошенность к развитию кровотечения (например, в связи с недавно полученной травмой, недавно проведенной операцией, нарушениями свертываемости крови, активным или недавно купированным ишемичным кровоизлиянием) или повышенным риском травмы. Сопутствующая терапия препаратами, повышающими риск кровотечения (т.е. нестероидные противовоспалительные препараты, интродные антикоагулянты или фибринолитики) в течение 24 часа до приема препарата Брилинта®. Пациенты с незначительной недостаточностью функции печени средней тяжести. Пациенты с повышенным риском развития брадикардии (например, пациенты без электрокардиограммы с синдромом слабости синусового узла, с атриовентрикулярной блокадой 2-й или 3-ей степени с блокадой, связанным с брадикардией), совместное применение с препаратами, вызывающими брадикардию. Пациенты с бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Пациенты в возрасте от 75 лет и старше; пациенты с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью; пациенты, получающие терапию антагонистами рецепторов ангиотензина II. Пациенты с гиперкалиемией или подкислительным ацидозом. Сопутствующая терапия препаратами, содержащими ингибиторы протонной помпы Р у умеренных ингибиторов кофактора СР3А4 (натрием, верапамил или дилтиазем); селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (паретанол, пароксетин, сертралин и циталопрам); препаратами, влияющими на гемостаз. Способ применения и дозы: Применение препарата Брилинта® следует начинать с однократной нагрузочной дозы 180 мг (две таблетки по 90 мг) и затем продолжать прием по 90 мг два раза в сутки. Пациенты, принимающие препарат Брилинта®, должны ежедневно принимать АСК (от 75 мг до 150 мг при постоянном приеме), если отсутствует специфическое противопоказание. Побочное действие: Профиль безопасности препарата Брилинта® изучался в двух крупных исследованиях по изучению клопидогрела (PLATO и PEGASUS), в которых применяли чаще всего 30000 пациентов. Нежелательные реакции, отмеченные в клинических исследованиях или при постмаркетинговом применении препарата Брилинта®, распределены по классу системы органов и частоте развития. Частота развития нежелательных реакций определяется с использованием следующих категорий: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, <1/10), нечасто (≥1/1000, <1/100), редко (≥1/10000, <1/1000), очень редко (<1/10000), неучтенной частоты (возможна оценка только по полученным данным). Дифференциальные, множественные и неучтенные необъяснимые (включая случаи и полипоз); нечасто – кровотечения из слизистой. Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: очень часто – кровотечения, связанные с заболеваниями крови. Нарушения со стороны нервной системы: нечасто – головокружение, связанное с заболеваниями крови. Нарушения со стороны нервной системы: часто – головокружение, связанное с заболеваниями крови. Нарушения со стороны нервно-мышечной системы: часто – подрагательный артрит. Нарушения пойкилии: нечасто – спутанность сознания. Нарушения со стороны нервно-мышечной системы: часто – головокружение, связанное с заболеваниями крови. Нарушения со стороны нервно-мышечной системы: часто – парестизия в ую. Нарушения со стороны сосудов: часто – артериальная гипотензия. Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: очень часто – одышка; часто – кровотечения из органов дыхательной системы. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: часто – желудочно-кишечное кровотечение, диарея, тошнота, диспепсия, запор; нечасто – ретроперитонеальное кровотечение. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто – пододожная или кожная гематома, кожный зуд, кожная сыпь. Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной тканей: нечасто – кровоизлияние в мышцы. Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: часто – кровоизлияние из мочевыводящих путей; часто – кровоизлияние из мочевыводящих путей. Нарушения со стороны половых органов и молочной железы: нечасто – кровоизлияние из половых путей. Лабораторные и инструментальные данные: часто – пониженное количество креатинина в крови, вялая, интоксикация и ослепление маниакальный; часто – кровоизлияние после проведения манипуляции, травматическое кровоизлияние. Дата утверждения – 11.06.2020.

**БРИЛИНТА® 60 мг (тикагелор) КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ.** Регистрационный номер: ПЛ-0037379. Торговое название: Брилинта®. Международное непатентованное название: тикагелор. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Показания к применению: Препарат Брилинта®, применяемый одновременно с аспиринсодержащей кислотой, показан для профилактики атеротромботических осложнений у взрослых пациентов с инфарктом миокарда перенесенного один и более раз(а), а также у молодых атеротромботических осложнений, для профилактики атеротромботических осложнений у пациентов в возрасте 50 лет и старше с ишемической болезнью сердца и сахарной диабетом 2 типа, без инфаркта миокарда и (или) инсульта в анамнезе, перенесших коронарное вмешательство (ЧКВ). Противопоказания: Повышенная чувствительность к тикагелору или любому из компонентов препарата. Активное желудочно-кишечное кровотечение. Внутреннее кровоизлияние в анамнезе. Нарушение функции печени тяжелой степени. Совместное применение тикагелора с мощными ингибиторами кофактора СР3А4 (натрием, этаконазолом, эскариметазолом, инфонормом, ритонавиром и атазанавиром). Детский возраст до 18 лет (в связи с отсутствием данных об эффективности и безопасности применения у данной группы пациентов). Беременность и период грудного вскармливания. С осторожностью: Предиспошенность к развитию кровотечения (например, в связи с недавно полученной травмой, недавно проведенной операцией, нарушениями свертываемости крови, нарушениями функции печени средней степени тяжести, активным или недавно купированным ишемичным кровоизлиянием) или повышенным риском травмы. Сопутствующая терапия препаратами, повышающими риск кровотечения (т.е. нестероидные противовоспалительные препараты, интродные антикоагулянты или фибринолитики) в течение 24 часа до приема препарата Брилинта®. Пациенты с незначительной недостаточностью функции печени средней тяжести. Пациенты с повышенным риском развития брадикардии (например, пациенты без электрокардиограммы с синдромом слабости синусового узла, с атриовентрикулярной блокадой 2-й или 3-ей степени с блокадой, связанным с брадикардией), совместное применение с препаратами, вызывающими брадикардию. Пациенты с бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) в анамнезе. Пациенты в возрасте от 75 лет и старше; пациенты с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью; пациенты, получающие терапию антагонистами рецепторов ангиотензина II. Пациенты с гиперкалиемией или подкислительным ацидозом. Сопутствующая терапия препаратами, содержащими ингибиторы протонной помпы Р у умеренных ингибиторов кофактора СР3А4 (натрием, верапамил или дилтиазем); селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (паретанол, пароксетин, сертралин и циталопрам); препаратами, влияющими на гемостаз. Способ применения и дозы: Применение препарата Брилинта® следует начинать с однократной нагрузочной дозы 180 мг (две таблетки по 90 мг) и затем продолжать прием по 90 мг два раза в сутки. Пациенты, принимающие препарат Брилинта®, должны ежедневно принимать АСК (от 75 мг до 150 мг при постоянном приеме), если отсутствует специфическое противопоказание. Побочное действие: Профиль безопасности препарата Брилинта® оценивался в исследованиях PEGASUS (PLATO, PEGASUS и THEMIS), включающих более 50000 пациентов, из которых более 20000 принимали тикагелор. Нежелательные реакции, отмеченные в клинических исследованиях или при постмаркетинговом применении препарата Брилинта®, распределены по классу системы органов и частоте развития. Частота развития нежелательных реакций определяется с использованием следующих категорий: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, <1/10), нечасто (≥1/1000, <1/100), редко (≥1/10000, <1/1000), очень редко (<1/10000), неучтенной частоты (возможна оценка только по полученным данным). Дифференциальные, множественные и неучтенные необъяснимые (включая случаи и полипоз); нечасто – кровотечения из слизистой. Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: очень часто – кровотечения, связанные с заболеваниями крови. Нарушения со стороны нервной системы: нечасто – головокружение, связанное с заболеваниями крови. Нарушения со стороны нервно-мышечной системы: часто – подрагательный артрит. Нарушения пойкилии: нечасто – спутанность сознания. Нарушения со стороны нервно-мышечной системы: часто – головокружение, связанное с заболеваниями крови. Нарушения со стороны нервно-мышечной системы: часто – парестизия в ую. Нарушения со стороны сосудов: часто – артериальная гипотензия. Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: очень часто – одышка; часто – кровотечения из органов дыхательной системы. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: часто – желудочно-кишечное кровотечение, диарея, тошнота, диспепсия, запор; нечасто – ретроперитонеальное кровотечение. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто – пододожная или кожная гематома, кожный зуд, кожная сыпь. Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной тканей: нечасто – мышечные кровотечения. Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: часто – кровоизлияние из мочевыводящих путей. Нарушения со стороны половых органов и молочной железы: нечасто – кровоизлияние из половых путей. Лабораторные и инструментальные данные: часто – пониженное количество креатинина в крови, вялая, интоксикация и ослепление маниакальный; часто – кровоизлияние после проведения манипуляции, травматическое кровоизлияние. Дата утверждения – 24.02.2021.

**Ссылка для инструкции по применению:** 1. Полную редакцию раздела «С осторожностью» смотрите в полном варианте инструкции. 2. Полную редакцию раздела «Способ применения и дозы» смотрите в полном варианте инструкции. 3. Полную редакцию раздела «Побочное действие» смотрите в полном варианте инструкции. 4. Т.е. спонтанно, связанное с процедурой или повмешное внутреннее кровоизлияние. 5. Отмечено при постмаркетинговом применении. Перед назначением препарата ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению. Дальнейшая информация предоставляется по требованию: 000 «АстраЗенка Фармацевтикалс».

1. Wallentin L et al. *Engl J Med*. 2009;361:1045-1057. 2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Брилинта® (таблетки, покрытые пленочной оболочкой). 60 мг. Регистрационный номер: ПЛ-0037379 от 12.08.2016 г. (реперформировано 24.02.2021). 3. Государственный реестр лекарственных средств. Электронный ресурс: [https://dgs.mosreg.ru/medinfo/medinfo.aspx?data\\_publication=23.03.2021](https://dgs.mosreg.ru/medinfo/medinfo.aspx?data_publication=23.03.2021). 4. Вонса МР et al. *BMC Med*. 2015 May 7;13:1800. 5. Steg PG et al. *N Engl J Med*. 2019;381:1309-1320. 6. Bhatt DL et al. *N Engl J Med*. 2019;381:1094-1103. 7. Steg PG et al. *Lancet*. 2019 Sep 26;394(10204):1169-1180. 7. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Брилинта® (таблетки, покрытые пленочной оболочкой). 90 мг. Регистрационный номер: ПЛ-0031059 от 11.06.2020 г. 8. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Брилинта® (таблетки, покрытые пленочной оболочкой). 60 мг. Регистрационный номер: ПЛ-0037379 от 12.08.2016 г. 9. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Брилинта® (таблетки, покрытые пленочной оболочкой). 90 мг. Регистрационный номер: ПЛ-0031059 от 11.06.2020 г. 10. Knuuti J et al. *Eur Heart J*. 2019;40(1):1138-1375. 11. Knuuti J et al. *Eur Heart J*. 2019;40(1):1138-1375. 12. Клиническое рекомендация. События ишемической болезни сердца. Электронный ресурс: <http://comptdph.ru/schem1/155...> (Дата доступа: 30.03.2021).

Материал предназначен для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания. Перед назначением ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата 000 «АстраЗенка Фармацевтикалс». Россия 123113 Москва, 1 и Крайноводский проезд д.21. Ст. 1. Тел: +7 (495) 799 56 99, факс: +7 (495) 799 56 98 [www.astrazeneca.ru](http://www.astrazeneca.ru) RU-00-11728. Дата оформления: 26/11/2021. Дата вступления в силу: 26/11/2021. PEG000MA



# БРИЛИНТА® — ЕДИНСТВЕННЫЙ P2Y12-ИНГИБИТОР С ПОКАЗАНИЕМ «ПРОФИЛАКТИКА АТЕРОТРОМБОТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ (ИНФАРКТА, ИНСУЛЬТА, ССС) У ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА В АНАМНЕЗЕ»<sup>2,3</sup>

По результатам исследования PEGASUS-TIMI 54 применение БРИЛИНТЫ 60 мг\*\* снижает относительный риск развития:<sup>4,9,10</sup>

ИМ, инсульта, СС-смерти

НА

16%

Инсульта

НА

25%

ИМпST\*

НА

38%

Без увеличения риска развития фатальных кровотечений и ВЧК

ИМ

<2 лет

Наибольшую выгоду от продления ДАТ получают пациенты с давностью ИМ менее 2-х лет назад:

Снижение риска СС-смерти

НА

32%

## КАК НАЧАТЬ ПРИЕМ БРИЛИНТЫ 60 МГ?<sup>2</sup>

Двойная антиагрегантная терапия 12 мес

Лечение острого коронарного синдрома

Брилинта 60 мг + АСК на 36 мес

Лечение хронической ИБС



ДАТ\* с БРИЛИНТОЙ 90 мг



Пациенты, начавшие прием БРИЛИНТА® 90 мг в период острого состояния, через один год могут продолжить терапию препаратом БРИЛИНТА® 60 мг 2 раза в сутки без перерывов

ДАТ с другими ингибиторами P2Y12



- Перед началом применения препарата БРИЛИНТА® 60 мг (в комбинации с АСК) пациенты должны прекратить текущую терапию ингибитором P2Y12
- Первую дозу следует назначить через 24 часа после приема последней дозы другого антиагрегантного препарата
- Не требуется нагрузочная доза
- В исследовании PEGASUS-TIMI 54 94% пациентов принимали клопидогрел в течение первых 12 месяцев после события

\* Двойная антиагрегантная терапия; \* по данным поискового подгруппового анализа; \*\* в комбинации с АСК в сравнении с монотерапией АСК; \*\*\* Ацетилсалициловая кислота

8. Yeh R.W., Kereiakes D.J., Steg P.G., Windecker S., Rinaldi M.J., Gershlick A.H. et al. Benefits and Risks of Extended Duration Dual Antiplatelet Therapy After PCI in Patients With and Without Acute Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(20):2211–2221. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.03.003>.
9. Udell J.A., Bonaca M.P., Collet J.P., Lincoff A.M., Kereiakes D.J., Costa F. et al. Long-term dual antiplatelet therapy for secondary prevention of cardiovascular events in the subgroup of patients with previous myocardial infarction: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J*. 2016;37(4):390–399. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv443>.
10. Nauta S.T., Deckers J.W., Akkerhuis K.M., van Domburg R.T. Short- and Long-Term Mortality After Myocardial Infarction in Patients With and Without Diabetes. Changes from 1985 to 2008. *Diabetes Care*. 2012;35(10):2043–2047. <https://doi.org/10.2337/dc11-2462>.
11. Romain A., Elbaz M., Simon T., Khalife K., Lim P., Ennezat P.V. et al. Prevalence, clinical profile and 3-year survival of acute myocardial infarction patients with and without obstructive coronary lesions: The FAST-MI 2005 registry. *Int J Cardiol*. 2014;172(1):e247–e249. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.12.103>.
12. Bhatt D.L., Eagle K.A., Ohman E.M., Hirsch A.T., Goto S., Mahoney E.M. et al. Comparative determinants of 4-year cardiovascular event rates in stable outpatients at risk of or with atherothrombosis. *JAMA*. 2010;304(12):1350–1357. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.1322>.
13. Bonaca M.P., Bhatt D.L., Cohen M., Steg P.G., Storey R.F., Jensen E.C. et al. Long-Term Use of Ticagrelor in Patients with Prior Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2015;372(19):1791–1800. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1500857>.
14. Bhatt D.L., Bonaca M.P., Bansilal S., Angiolillo D.J., Cohen M., Storey R.F. et al. Reduction in Ischemic Events with Ticagrelor in Diabetic Patients: From the PEGASUS-TIMI 54 Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(23):2732–2740. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.03.529>.
15. Magnani G., Storey R.F., Steg G., Bhatt D.L., Cohen M., Kuder J. et al. Efficacy and safety of ticagrelor for long-term secondary prevention of atherothrombotic events in relation to renal function: insights from the PEGASUS-TIMI 54 trial. *Eur Heart J*. 2016;37(4):400–408. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv482>.
16. Bonaca M.P., Bhatt D.L., Storey R.F., Steg P.G., Cohen M., Kuder J. et al. Ticagrelor for Prevention of Ischemic Events After Myocardial Infarction in Patients With Peripheral Artery Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(23):2719–2728. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.03.524>.
17. Bansilal S., Bonaca M., Cornel J.H., Storey R., Bhatt D., Steg P. et al. Efficacy and safety of ticagrelor for long-term secondary prevention of atherothrombotic events in patients with prior MI and multivessel coronary disease: insights from the pegasus-timi 54 trial. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:A2146. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(16\)32147-7](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(16)32147-7).
18. Bonaca M.P., Bhatt D.L., Steg P.G., Storey R.F., Cohen M., Im K. et al. Ischaemic risk and efficacy of ticagrelor in relation to time from P2Y12 inhibitor withdrawal in patients with prior myocardial infarction: insights from PEGASUS-TIMI 54. *Eur Heart J*. 2016;37(14):1133–1142. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv531>.
19. Dellborg M., Bonaca M.P., Storey R.F., Steg P.G., Im K.A., Cohen M. et al. Efficacy and safety with ticagrelor in patients with prior myocardial infarction in the approved European label: insights from PEGASUS-TIMI 54. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2019;5(4):200–206. <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvz020>.
20. Bonaca M.P., Bhatt D.L., Oude Ophuis T., Steg P.G., Storey R., Cohen M. et al. Long-term Tolerability of Ticagrelor for the Secondary Prevention of Major Adverse Cardiovascular Events: A Secondary Analysis of the PEGASUS-TIMI 54 Trial. *JAMA Cardiol*. 2016;1(4):425–432. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2016.1017>.
21. Bonaca M.P., Storey R.F., Theroux P., Steg P.G., Bhatt D.L., Cohen M.C. et al. Efficacy and Safety of Ticagrelor Over Time in Patients With Prior MI in PEGASUS-TIMI 54. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(11):1368–1375. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.07.768>.
22. Ibanez B., James S., Agewall S., Antunes M.J., Bucciarelli-Ducci C., Bueno H. et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018;39(2):119–177. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393>.
23. Collet J.-P., Thiele H., Barbato E., Barthélémy O., Bauersachs J., Bhatt D.L. et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. The Task

Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2021;42(14):1289–1367. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa575>.

24. Valgimigli M., Bueno H., Byrne R.A., Collet J.P., Costa F., Jeppsson A. et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2018;39(3):213–260. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx419>.
25. Knuuti J., Wijns W., Saraste A., Capodanno D., Barbato E., Funck-Brentano C. et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2020;41(3):407–477. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425>.
26. Visseren F.L.J., Mach F., Smulders Y.M., Carballo D., Koskinas K.C., Böck M. et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies. With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Eur Heart J.* 2021;42(34):3227–3337. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484>.
27. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2020;(11):4076. <https://doi.org/10.15829/291560-4071-2020-4076>.
28. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2020;(11):4103. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4103>.
29. Барбараш О.Л., Дупляков Д.В., Затеищиков Д.А., Панченко Е.П., Шахнович Р.М., Явелов И.С. и др. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2021;(4):4449. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4449>.

## REFERENCES

1. Jernberg T., Hasvold P., Henriksson M., Hjelm H., Thuresson M., Janson M. Cardiovascular risk in post-myocardial infarction patients: nationwide real world data demonstrate the importance of long-term perspective. *Eur Heart J.* 2015;36(19):1163–1170. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu505>.
2. Fox K.A.A., Carruthers K.F., Dunbar D.R., Graham C., Manning J.R., De Raedt H. et al. Underestimated and unrecognized: the late consequences of acute coronary syndrome (GRACE UK–Belgian Study). *Eur Heart J.* 2010;31(22):2755–2764. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq326>.
3. Figueras J., Missorici M., Lidón R.M., Cortadellas J., Soler Soler J. Coincidental annual distribution of first and second acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2002;89(12):1416–1420. [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(02\)02358-5](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(02)02358-5).
4. Stone G.W., Maehara A., Lansky A.J., de Bruyne B., Cristea E., Mintz G.S. et al. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med.* 2011;364(3):226–235. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1002358>.
5. Varenhorst C., Hasvold P., Johansson S., Janson M., Albertsson P., Leosdottir M. et al. Culprit and Nonculprit Recurrent Ischemic Events in Patients With Myocardial Infarction: Data From SWEDEHEART (Swedish Web System for Enhancement and Development of Evidence-Based Care in Heart Disease Evaluated According to Recommended Therapies). *J Am Heart Assoc.* 2018;7(1):e007174. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.007174>.
6. Kereiakes D.J., Yeh R.W., Massaro J.M., Cutlip D.E., Steg P.G., Wiviott S.D. et al. DAPT Score Utility for Risk Prediction in Patients With or Without Previous Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67(21):2492–2502. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.03.485>.
7. Mauri L., Kereiakes D.J., Yeh R.W., Driscoll-Shempp P., Cutlip D.E., Steg P.G. et al. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med.* 2014;371(23):2155–2166. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1409312>.

8. Yeh R.W., Kereiakes D.J., Steg P.G., Windecker S., Rinaldi M.J., Gershlick A.H. et al. Benefits and Risks of Extended Duration Dual Antiplatelet Therapy After PCI in Patients With and Without Acute Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65(20):2211–2221. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.03.003>.
9. Udell J.A., Bonaca M.P., Collet J.P., Lincoff A.M., Kereiakes D.J., Costa F. et al. Long-term dual antiplatelet therapy for secondary prevention of cardiovascular events in the subgroup of patients with previous myocardial infarction: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J.* 2016;37(4):390–399. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv443>.
10. Nauta S.T., Deckers J.W., Akkerhuis K.M., van Domburg R.T. Short- and Long-Term Mortality After Myocardial Infarction in Patients With and Without Diabetes. Changes from 1985 to 2008. *Diabetes Care.* 2012;35(10):2043–2047. <https://doi.org/10.2337/dc11-2462>.
11. Romain A., Elbaz M., Simon T., Khalife K., Lim P., Ennezat P.V. et al. Prevalence, clinical profile and 3-year survival of acute myocardial infarction patients with and without obstructive coronary lesions: The FAST-MI 2005 registry. *Int J Cardiol.* 2014;172(1):e247–e249. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.12.103>.
12. Bhatt D.L., Eagle K.A., Ohman E.M., Hirsch A.T., Goto S., Mahoney E.M. et al. Comparative determinants of 4-year cardiovascular event rates in stable outpatients at risk of or with atherothrombosis. *JAMA.* 2010;304(12):1350–1357. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.1322>.
13. Bonaca M.P., Bhatt D.L., Cohen M., Steg P.G., Storey R.F., Jensen E.C. et al. Long-Term Use of Ticagrelor in Patients with Prior Myocardial Infarction. *N Engl J Med.* 2015;372(19):1791–1800. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1500857>.
14. Bhatt D.L., Bonaca M.P., Bansilal S., Angiolillo D.J., Cohen M., Storey R.F. et al. Reduction in Ischemic Events with Ticagrelor in Diabetic Patients: From the PEGASUS-TIMI 54 Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67(23):2732–2740. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.03.529>.
15. Magnani G., Storey R.F., Steg G., Bhatt D.L., Cohen M., Kuder J. et al. Efficacy and safety of ticagrelor for long-term secondary prevention of atherothrombotic events in relation to renal function: insights from the PEGASUS-TIMI 54 trial. *Eur Heart J.* 2016;37(4):400–408. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv482>.
16. Bonaca M.P., Bhatt D.L., Storey R.F., Steg P.G., Cohen M., Kuder J. et al. Ticagrelor for Prevention of Ischemic Events After Myocardial Infarction in Patients With Peripheral Artery Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67(23):2719–2728. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.03.524>.
17. Bansilal S., Bonaca M., Cornel J.H., Storey R., Bhatt D., Steg P. et al. Efficacy and safety of ticagrelor for long-term secondary prevention of atherothrombotic events in patients with prior MI and multivessel coronary disease: insights from the PEGASUS-TIMI 54 trial. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67:A2146. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(16\)32147-7](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(16)32147-7).
18. Bonaca M.P., Bhatt D.L., Steg P.G., Storey R.F., Cohen M., Im K. et al. Ischaemic risk and efficacy of ticagrelor in relation to time from P2Y12 inhibitor withdrawal in patients with prior myocardial infarction: insights from PEGASUS-TIMI 54. *Eur Heart J.* 2016;37(14):1133–1142. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv531>.
19. Dellborg M., Bonaca M.P., Storey R.F., Steg P.G., Im K.A., Cohen M. et al. Efficacy and safety with ticagrelor in patients with prior myocardial infarction in the approved European label: insights from PEGASUS-TIMI 54. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2019;5(4):200–206. <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvz020>.
20. Bonaca M.P., Bhatt D.L., Oude Ophuis T., Steg P.G., Storey R., Cohen M. et al. Long-term Tolerability of Ticagrelor for the Secondary Prevention of Major Adverse Cardiovascular Events: A Secondary Analysis of the PEGASUS-TIMI 54 Trial. *JAMA Cardiol.* 2016;1(4):425–432. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2016.1017>.
21. Bonaca M.P., Storey R.F., Theroux P., Steg P.G., Bhatt D.L., Cohen M.C. et al. Efficacy and Safety of Ticagrelor Over Time in Patients With Prior MI in PEGASUS-TIMI 54. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(11):1368–1375. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.07.768>.
22. Ibanez B., James S., Agewall S., Antunes M.J., Bucciarelli-Ducci C., Bueno H. et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2018;39(2):119–177. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393>.
23. Collet J.-P., Thiele H., Barbato E., Barthélémy O., Bauersachs J., Bhatt D.L. et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. The Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2021;42(14):1289–1367. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa575>.

24. Valgimigli M., Bueno H., Byrne R.A., Collet J.P., Costa F., Jeppsson A. et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2018;39(3):213–260. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx419>.
25. Knuuti J., Wijns W., Saraste A., Capodanno D., Barbato E., Funck-Brentano C. et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2020;41(3):407–477. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425>.
26. Visseren F.L.J., Mach F., Smulders Y.M., Carballo D., Koskinas K.C., Böck M. et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies. With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Eur Heart J.* 2021;42(34):3227–3337. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484>.
27. 2020 Clinical practice guidelines for stable coronary artery disease. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology.* 2020;(11):4076. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/29/1560-4071-2020-4076>.
28. 2020 Clinical practice guidelines for acute st-segment elevation myocardial infarction. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology.* 2020;(11):4103. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4103>.
29. Barbarash O.L., Duplyakov D.V., Zateischikov D.A., Panchenko E.P., Shakhnovich R.M., Yavelov I.S. et al. 2020 Clinical practice guidelines for acute coronary syndrome without st segment elevation. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology.* 2021;(4):4449. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4449>.

#### Информация об авторе:

**Явелов Игорь Семенович**, д.м.н., руководитель отдела фундаментальных и клинических проблем тромбоза при неинфекционных заболеваниях, Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины; 101000, Россия, Москва, Петроверигский переулок, д. 10; профессор кафедры терапии и профилактической медицины, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; IYavelov@gnicpm.ru

#### Information about the author:

**Igor S. Yavelov**, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Fundamental and Clinical Problems of Thrombosis in Non-communicable Diseases, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine; 10, Petroverigskiy Lane, Moscow, 101990, Russia; Professor of the Department of Therapy and Preventive Medicine, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegateskaya St., Moscow, 127473, Russia; IYavelov@gnicpm.ru





# МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

*В медицине главным  
лекарством является сам врач*



Журнал для практикующих  
врачей различных  
специальностей.

Каждый номер посвящен  
одному из разделов медицины.



Педиатрия • Неврология/Ревматология • Дерматология/Косметология • Пульмонология  
Гинекология • Терапия • Гастроэнтерология • Оториноларингология • Онкология/Онкогематология  
Эндокринология • В поликлинике • Кардиология

- Как и чем лечить?
- Эффективность и экономическая приемлемость лечения

Журнал «Медицинский совет» включен:

- в международную реферативную базу SCOPUS,
- в российский индекс научного цитирования RSCI (Russian Science Citation Index) на платформе Web of Science.



РЕМЕДИУМ  
ГРУППА

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

www.med-sovet.pro



Оригинальная статья / Original article

## Отдаленные исходы коронарного шунтирования у больных с распространенным атеросклеротическим поражением коронарного и периферического сосудистых бассейнов (по данным регистра длительной анти тромботической терапии REGATA)

Е.Н. Кривошеева, А.Л. Комаров, Д.М. Галютдинов, Э.Е. Власова, Р.С. Акчурин, Е.П. Панченко<sup>✉</sup>, [lizapanchenko@mail.ru](mailto:lizapanchenko@mail.ru)  
Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии; 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а

### Резюме

**Введение.** Мультифокальный атеросклероз (МФА) у больных ИБС – ключевой фактор риска тромботических осложнений (ТО). Сведения об отдаленном прогнозе у больных многососудистой ИБС, сочетающейся с поражением сонных артерий, немногочисленны.

**Цель.** Оценить определяющие прогноз негативные исходы (тромбозы и кровотечения) у больных с ИБС и МФА, подвергнутых процедурам реваскуляризации – коронарному шунтированию и, в случае высокого риска ишемического инсульта, каротидной эндартерэктомии.

**Материалы и методы.** Всего в исследование включено 189 пациентов со стабильной многососудистой ИБС, успешно перенесших операцию коронарного шунтирования и имеющих сопутствующий атеросклероз сонных артерий  $\geq 50\%$ . Критерий исключения – хронический прием пероральных антикоагулянтов. Выбор анти тромботической терапии после оперативного вмешательства определяли лечащие врачи. Конечную точку эффективности определяли как сумму ТО, включавшую сердечно-сосудистую смерть, острый коронарный синдром, ишемический инсульт, острую ишемию нижних конечностей, потребность в неотложной реваскуляризации каротидного или коронарного бассейнов. Конечной точкой безопасности считали кровотечения BARC типов 2–5.

**Результаты.** Медиана периода наблюдения составила 37 мес. [ИКР 25,0; 45,0]. Суммарная частота ТО составила 11,1%, BARC 2–5 кровотечений — 4,8%. В 87,3% случаев при выписке назначали один или два антиагреганта, в 12,7% – комбинацию ацетилсалициловой кислоты (АСК) и орального антикоагулянта (ОАК) на срок до 6 мес. Частота тромботических осложнений в группах моно- или двойной антиагрегантной терапии значимо не отличалась. Группа комбинированной терапии (ОАК + АСК) характеризовалась наибольшим количеством сопутствующих заболеваний. При анализе ТО за первые 6 мес. (до отмены антикоагулянта) достоверной разницы между группами антиагрегантной терапии и комбинации АСК с ОАК не выявлено (Log-Rank,  $p = 0,4669$ ). Доля пациентов, проживших весь период наблюдения без развития ТО, оказалась достоверно больше в группе антиагрегантной терапии в сравнении с группой начальной комбинированной терапии: 0,83 против 0,50 (Log-Rank,  $p = 0,0101$ ).

**Заключение.** Несмотря на полную реваскуляризацию, частота ТО на протяжении двух лет наблюдения оказалась высокой. В группе комбинированной терапии отмена антикоагулянта приводила к увеличению частоты ТО.

**Ключевые слова:** мультифокальный атеросклероз, анти тромботическая терапия, ривароксабан, риск тромботических осложнений, многососудистая ИБС, коронарное шунтирование, эндартерэктомия

**Для цитирования:** Кривошеева Е.Н., Комаров А.Л., Галютдинов Д.М., Власова Э.Е., Акчурин Р.С., Панченко Е.П. Отдаленные исходы коронарного шунтирования у больных с распространенным атеросклеротическим поражением коронарного и периферического сосудистых бассейнов (по данным регистра длительной анти тромботической терапии REGATA). *Атеротромбоз*. 2021;11(2):30–43. <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2021-11-2-30-43>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Long-term outcomes of coronary artery bypass graft surgery in patients with widespread atherosclerotic lesions of the coronary and peripheral vascular basins (based on the REGATA long-term antithrombotic therapy registry)

Elena N. Krivosheeva, Andrey L. Komarov, Damir M. Galyautdinov, Elina E. Vlasova, Renat S. Akchurin, Elizaveta P. Panchenko<sup>✉</sup>, [lizapanchenko@mail.ru](mailto:lizapanchenko@mail.ru)  
National Medical Research Center of Cardiology; 15a, 3<sup>rd</sup> Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia

## Abstract

**Introduction.** Multifocal atherosclerosis (MFA) in patients with CHD is a key risk factor for thrombotic complications (TC). There are little data on the long-term prognosis in patients with multivessel CHD combined with carotid artery lesions.

**Objective.** To assess prognostic negative outcomes (thrombosis and bleeding) in patients with CHD and MFA undergoing revascularization procedures – coronary artery bypass graft surgery and, in case of high risk of ischemic stroke, carotid endarterectomy.

**Materials and methods.** A total of 189 patients with stable multivessel coronary artery disease who successfully underwent coronary bypass graft surgery and had concomitant atherosclerosis of the carotid arteries  $\geq 50\%$  were included in the study. The exclusion criterion was chronic use of oral anticoagulants. The choice of antithrombotic therapy after the surgical intervention was determined by the attending physicians. The efficacy endpoint was defined as the sum of TC including cardiovascular death, acute coronary syndrome, ischemic stroke, acute lower limb ischemia, and the need for emergency revascularization of the carotid or coronary basins. BARC bleeding types 2-5 were considered as a safety endpoint.

**Results.** The median follow-up period was 37 months. [MR 25.0; 45.0]. The cumulative incidence of TC was 11.1%, BARC 2-5 bleeding was 4.8%. One or two antiplatelet agents were prescribed at discharge in 87.3% of cases, and in 12.7% – a combination of acetylsalicylic acid (ASA) and oral anticoagulant (OAC) for up to 6 months. The incidence of thrombotic complications was not significantly different in the mono- or dual antiplatelet therapy groups. The combination therapy group (OAC + ASA) was characterized by the highest number of comorbidities. When analyzing the TC for the first 6 months. (before anticoagulant withdrawal) there was no significant difference between the groups of antiplatelet therapy and the combination of ASA and OAC (Log-Rank,  $p = 0.4669$ ). The proportion of patients who survived the entire follow-up period without developing TC was significantly higher in the group compared to the initial combination therapy group: 0.83 versus 0.50 (Log-Rank,  $p = 0.0101$ ).

**Conclusion.** Despite complete revascularization, the incidence of TC during the two years of follow-up was high. In the combination therapy group anticoagulant withdrawal led to an increased incidence of TC.

**Keywords:** multifocal atherosclerosis, antithrombotic therapy, rivaroxaban, risk of thrombotic complications, multivessel coronary artery disease, coronary artery bypass graft surgery, endarterectomy

**For citation:** Krivosheeva E.N., Komarov A.L., Galyautdinov D.M., Vlasova E.E., Akchurin R.S., Panchenko E.P. Long-term outcomes of coronary artery bypass graft surgery in patients with widespread atherosclerotic lesions of the coronary and peripheral vascular basins (based on the REGATA long-term antithrombotic therapy registry). *Aterotromboz = Atherothrombosis*. 2021;11(2):30–43. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2021-11-2-30-43>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Термин «атеросклеротическое поражение периферических артерий» до недавнего времени использовался применительно к бассейну кровоснабжения нижних конечностей. В 2017 г. эксперты Европейского общества кардиологов [1] сочли разумным объединить в рамках данной патологии гемодинамически значимое стенозирование любых артериальных бассейнов, за исключением коронарного (последний традиционно анализируется отдельно). Исследования, выполненные в последние десятилетия, свидетельствуют о высокой частоте сопутствующего поражения периферических артерий у больных ишемической болезнью сердца (ИБС), что вполне логично объясняется системным характером атеротромботического процесса. Так, в одном из наиболее крупных регистров, включившем 67 888 больных с факторами риска или

стабильными проявлениями атеротромбоза, мультифокальное поражение обнаруживалось в каждом четвертом случае [2, 3].

Наличие сопутствующего мультифокального атеросклероза (МФА) у больных ИБС (независимо от периферических симптомов) является одним из ключевых факторов риска, ассоциирующимся с развитием тромботических осложнений в любых сосудистых бассейнах [4, 5]. Наиболее сложная ситуация складывается при многосудистой ИБС, сочетающейся со значимым ( $>70\%$ ) поражением сонных артерий. Подходы к медикаментозной терапии таких больных в целом не отличаются от таковых при менее тяжелом поражении, и стандартом лечения является хирургическая реваскуляризация, снижающая, по крайней мере в ближайшей перспективе, риск развития ишемических катастроф – инфаркта миокарда (ИМ) и инсульта.

К сожалению, сведения об отдаленном прогнозе у обсуждаемой категории больных немногочисленны. На сегодняшний день остается открытым вопрос, может ли полная реваскуляризация с дальнейшим соблюдением «стандартных» мер вторичной профилактики (включая монотерапию ацетилсалициловой кислотой (АСК)) обеспечить адекватную долгосрочную защиту от тромботических осложнений у больных многососудистой ИБС и МФА.

Организованное нами исследование с запланированным периодом проспективного наблюдения  $\geq 2$  лет имело своей целью оценку определяющих прогноз негативных исходов (тромбозов и кровотечений) у больных с ИБС и МФА, подвергнутых процедурам реваскуляризации, – коронарному шунтированию (КШ) и, в случае высокого риска ишемического инсульта (ИИ), каротидной эндартерэктомии.

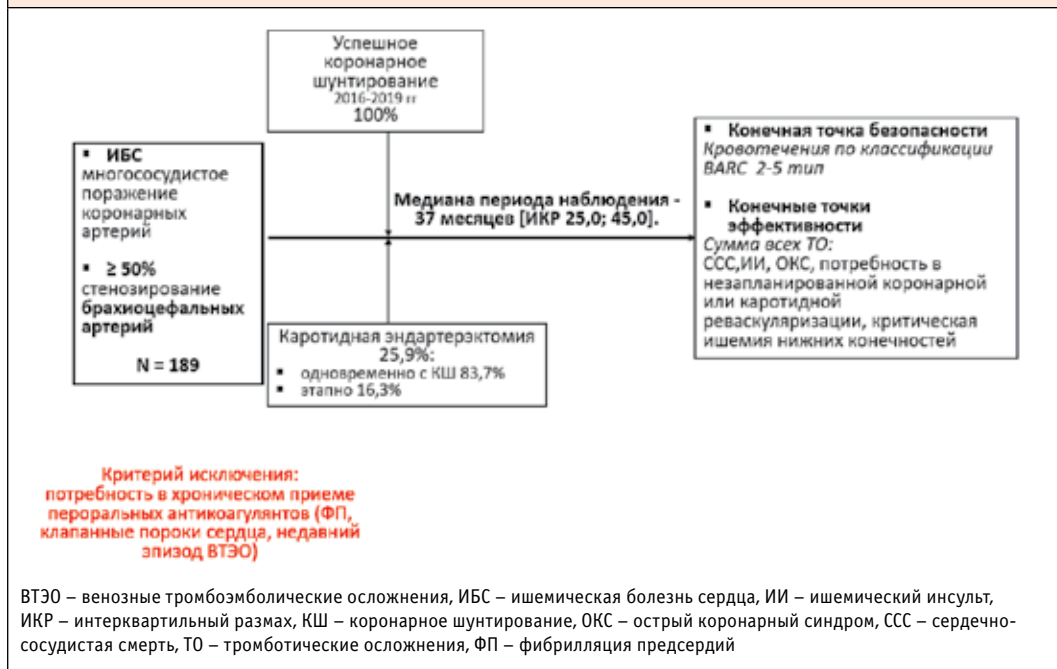
## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено в рамках Регистра длительной Антитромботической Терапии у больных ИБС (РЕГАТА 1) и отражает реальную клиническую практику Института кардиологии им. А.Л. Мясникова.

Для решения поставленной задачи среди всех больных, включенных в регистр, были отобраны пациенты со стабильной ИБС, имеющие многососудистое поражение коронарного русла, которое явилось основанием для планового коронарного шунтирования, и сопутствующий атеросклероз сонных артерий  $\geq 50\%$ .

Критерием включения в исследование являлось успешное выполнение операции КШ и доказанное стенозирование брахиоцефальных артерий (БЦА)  $\geq 50\%$  по данным дуплексного сканирования. Критерии исключения – потребность

**РИСУНОК 1. Схема исследования**  
**FIGURE 1. Schematic of the study**



**ТАБЛИЦА 1. Клиническая характеристика больных, включенных в исследование (n = 189)**  
**TABLE 1. Clinical characteristics of patients included in the study (n = 189)**

Показатель	Значение
Мужчины/женщины, n (%)	151/38 (79,9/20,1)
Возраст, лет, Med [ИКР 25%; 75%]	65,0 [60,0; 71,0]
ИМТ, Med [ИКР 25%; 75%]	28,4 [25,9; 31,1]
Курение, n (%)	76 (40,2)
Артериальная гипертония, n (%)	179 (94,7)
Сахарный диабет, n (%)	65 (34,4)
Атеросклеротическое поражение артерий нижних конечностей *	51 (27,0)
СКФ < 60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> , n (%)	24 (12,7)
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	83 (43,9)
ХСН со снижением фракции выброса, n (%)	27(14,3)
Ишемический инсульт/транзиторная ишемическая атака **, n (%)	50 (26,5)
Сосудистая патология головного мозга **, n (%)	9 (4,5)
Эрозивно-язвенное поражение верхних отделов ЖКТ в анамнезе, n (%)	63 (33,3)
Геморрагические осложнения в анамнезе, n (%)	11 (5,8)
Выполнение коронарной эндартерэктомии	18 (9,5)
Реваскуляризация БЦА в анамнезе	16 (8,5)
Стеноз БЦА ≥ 60%	141 (74,6)
Стеноз БЦА ≥ 70%	81 (42,9)
Стеноз БЦА ≥ 75%	55 (29,1)
Измязвленные АСБ/АСБ с кратером в БЦА	19 (10,1)

Med – median – медиана, ИКР – интерквартильный размах, ИМТ – индекс массы тела, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ЖКТ – желудочно-кишечный тракт, БЦА – брахиоцефальные артерии, АСБ – атеросклеротическая бляшка.

\* Перемежающаяся хромота, подтвержденная данными дуплексного сканирования (стенозирование артерий нижних конечностей ≥ 50%) или лодыжечно-плечевой индекс < 0,9, процедура реваскуляризации артерий нижних конечностей в анамнезе.

\*\* В том числе установлено по данным магнитно-резонансной томографии, выполненной при предоперационной подготовке у части пациентов (59,8%).

в хроническом приеме пероральных антикоагулянтов (фибрилляция предсердий, клапанные пороки сердца, недавний эпизод венозного тромбоза).

Всего отобрано 189 пациентов, успешно перенесших операцию коронарного шунтирования в 2016–2019 гг. в отделе сердечно-сосудистой хирургии НМИЦ кардиологии.

Четверть пациентов, имеющих признаки (клинические и по данным визуализирующих методов), ассоциированные с высоким риском инсульта [1], были подвергнуты каротидной эндартерэктомии. Из них в 83,7% случаев каротидную эндартерэктомию и коронарное шунтирование выполняли одновременно, в 16,7% – поэтапно.

Всем больным при выписке была назначена оптимальная медикаментозная терапия, включавшая гиполипидемические препараты, ацетилсалициловую кислоту, при наличии показаний бета-блокаторы, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента или антагонисты к рецептору ангиотензина, антагонисты кальция, гипогликемические препараты. В рамках локальной практики отдела сердечно-сосудистой хирургии НМИЦ кардиологии стандартная антиагрегантная терапия АСК могла по усмотрению лечащих врачей быть усилена в ближайшие месяцы после операции за счет второго антитромботического препарата – клопидогрела или орального антикоагулянта (ОАК). Схема исследования представлена на *рис. 1*.

Клиническая характеристика обследованных больных представлена в *табл. 1*.

Среди факторов риска сердечно-сосудистых осложнений наиболее часто встречались артериальная гипертония (94,7%) и сахарный диабет (34,4%). Нарушение функции почек со снижением скорости клубочковой фильтрации < 60 мл/мин отмечалось в 12,7% случаев. Чуть меньше половины больных перенесли в прошлом инфаркт миокарда (43,9%). Хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса выявлена у 14,3% больных.

Эрозивно-язвенное поражение верхних отделов ЖКТ в анамнезе отмечено у 33,3% больных. Геморрагические осложнения в прошлом перенесли 5,8% пациентов. Сосудистая патология головного мозга при выполнении магнитно-резонансной томографии выявлена у 4,5% пациентов.

Ишемический инсульт, транзиторную ишемическую атаку в анамнезе перенес каждый четвертый пациент.

Реваскуляризацию брахиоцефальных артерий в анамнезе перенесли 8,5% пациентов, 75% имели поражение БЦА  $\geq 60\%$ , а чуть меньше половины больных, включенных в исследование,  $\geq 70\%$ . Атеросклеротическое поражение

артерий нижних конечностей выявлено у 27% больных.

Почти у 10% пациентов была выполнена эндартерэктомия из коронарных артерий.

### **Анти тромботическая терапия**

Как уже было отмечено, исследование носило наблюдательный характер, и выбор анти тромботической терапии после оперативного вмешательства оставался на усмотрение лечащих врачей (*табл. 2*).

В подавляющем большинстве случаев (87,3%) при выписке назначали один или два антиагреганта – АСК или комбинацию АСК с клопидогрелом (клопидогрел рекомендовано продолжать в течение как минимум 3–12 мес.). В 12,7% случаев АСК была назначена вместе с оральным антикоагулянтом (у подавляющего большинства использовался варфарин на срок до 6 мес.). Выбор антагонистов витамина К в качестве второго анти тромботического препарата обусловлен локальной практикой отдела сердечно-сосудистой хирургии НМИЦ кардиологии ввиду малого опыта использования прямых оральных антикоагулянтов у данной категории пациентов. Обычным основанием для его назначения являлось выполнение коронарной эндартерэктомии либо короткие неустойчивые пароксизмы ФП в раннем послеоперационном периоде.

**ТАБЛИЦА 2. Анти тромботическая терапия, назначенная при выписке**  
**TABLE 2. Antithrombotic therapy administered at discharge**

Анти тромботическая терапия	Вся когорта, n = 189
Антиагрегантная терапия, n (%)	165 (87,3)
Монотерапия АСК	86 (45,5)
Комбинация АСК и клопидогрела	79 (41,8)
Комбинация АСК и ОАК, n (%)	24 (12,7)

АСК – ацетилсалициловая кислота, ОАК – оральные антикоагулянты.

Запланированный период наблюдения – не менее 2 лет. Оценивали сумму тромботических осложнений (ТО) (сердечно-сосудистая смерть, острый коронарный синдром, ишемический инсульт, острая ишемия нижних конечностей, потребность в неотложной реваскуляризации каротидного или коронарного бассейна), а также большие и клинически значимые геморрагические осложнения (ГО) BARC 2–5, произошедшие после выписки из стационара.

### Статистическая обработка результатов

Статистический анализ данных проводили с использованием статистических программ STATISTICA 12 и MedCalc. Для оценки непараметрических количественных признаков приведены медиана и интерквартильный размах. Для оценки достоверности межгрупповых различий использован критерий  $\chi^2$ . Построение кривых выживаемости выполнено с помощью метода Каплана – Мейера; для их сравнения использовали логарифмический ранговый критерий. Статистически значимыми признавали значения при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Медиана периода наблюдения составила 37 мес. [ИКР 25,0; 45,0].

Суммарная частота зарегистрированных за время наблюдения ТО оказалась достаточно высокой – 11,1% ( $n = 21$ ) (табл. 3). Медиана периода наблюдения до развития ТО составила 21 мес. [9,0; 34,0].

Наиболее частым осложнением оказалось наступление сердечно-сосудистой смерти ( $n = 11$ ); один больной за время наблюдения перенес нефатальный ишемический инсульт; двое пациентов – ОКС; неотложная реваскуляризация каротидного бассейна выполнена у одного пациента, коронарного – у четырех; критическая ишемия нижних конечностей наступила у двух больных.

Большие и клинически значимые кровотечения возникли у девяти (4,8%) пациентов, из них большое кровотечение зарегистрировано в одном случае – кровоизлияние в критический орган (геморрагический инсульт). Фатальных кровотечений зарегистрировано не было. Медиана периода наблюдения до развития ГО составила 6 мес. [6,0; 12,0].

Учитывая высокую частоту зарегистрированных ТО, мы сочли важным остановиться на особенностях антитромботической терапии. Мы проанализировали факторы, определяющие выбор врача в пользу назначения той или иной антитромботической терапии при выписке (табл. 4).

ТАБЛИЦА 3. Характеристика сердечно-сосудистых осложнений (n = 189)	
TABLE 3. Characteristics of cardiovascular complications (n = 189)	
Событие	Вся когорта, n = 189
Конечная точка эффективности (ССС/ОКС/ИИ/неотложная коронарная или каротидная реваскуляризация/критическая ишемия нижних конечностей), n (%)	21 (11,1)
Сердечно-сосудистая смерть, n (%)	11 (5,8)
Острый коронарный синдром, n (%)	2 (1,1)
Нефатальный ишемический инсульт, n (%)	1 (0,53)
Неотложная коронарная реваскуляризация, n (%)	4 (2,1)
Неотложная каротидная реваскуляризация, n (%)	1 (0,53)
Критическая ишемия нижних конечностей, n (%)	2 (1,1)

ССС – сердечно-сосудистая смерть, ОКС – острый коронарный синдром, ИИ – ишемический инсульт.

**ТАБЛИЦА 4. Сравнительная клиническая характеристика больных, принимающих антиагрегантную терапию или комбинацию ацетилсалициловой кислоты с оральным антикоагулянтом (n = 189)**  
**TABLE 4. Comparative clinical characteristics of patients receiving antiplatelet therapy or a combination of acetylsalicylic acid and oral anticoagulant (n = 189)**

Показатель	АСК n = 86	АСК + клопидогрел n = 79	АСК + ОАК n = 24	p для тенденции
Возраст, лет, Med [ИКР 25%; 75%]	66,0; [61,0; 73,0]	63,0; [60,0; 70,0]	67,0; [61,5; 69,0]	0,1118
Артериальная гипертония, n (%)	80 (93,0)	75 (95,0)	24 (100)	0,1995
Сахарный диабет, n (%)	27 (31,4)	27 (34,5)	11 (45,8)	0,2367
Атеросклеротическое поражение артерий нижних конечностей	16 (18,6)	26 (32,9)	9 (37,5)	0,0206
СКФ < 60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> , n (%)	11 (12,8)	7(8,9)	6 (25,0)	0,3622
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	32 (37,2)	36 (45,6)	15 (62,5)	0,0202
ХСН со снижением фракции выброса, n (%)	13 (15,1)	6 (7,6)	8 (33,3)	0,2444
Ишемический инсульт/ транзиторная ишемическая атака, n (%)	22 (25,6)	21 (26,6)	7 (29,2)	0,7371
Стеноз БЦА ≥ 70%	37 (43,0)	33 (41,8)	11 (45,8)	0,9029

Med — median – медиана, ИКР – интерквартильный размах, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, БЦА – брахиоцефальные артерии.

Как видно, назначение второго анти тромботического препарата в дополнение к аспирину ассоциировалось с наличием двух факторов, определявших исходно высокий риск ТО, а именно – с атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей и инфарктом миокарда в анамнезе. При этом наиболее высокая частота данных факторов риска отмечена у больных, получавших аспирин вместе с ОАК. Данная подгруппа характеризовалась большей представленностью других факторов риска – сахарного диабета и сердечной недостаточности, однако достоверных различий в сравнении с остальными пациентами обнаружено не было. При сравнении кривых Каплана – Майера, отражающих отсутствие ТО, группы пациентов, принимавших АСК, а также АСК в комбинации с клопидогрелом, оказались сопоставимы (рис. 2а), поэтому в последующем их анализировали вместе. Частота ТО была достоверно выше

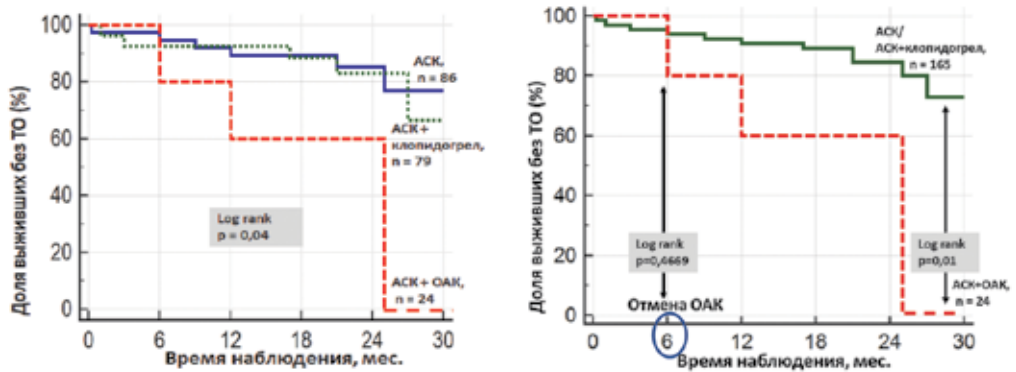
среди пациентов, принимавших комбинацию АСК с ОАК (рис. 2).

Нами был выполнен анализ выживаемости (критерий Log-Rank) без ТО для групп больных, сформированных в зависимости от наличия или отсутствия исходной терапии ОАК, с отрезными точками наблюдения в 6 мес. и ≥ 2 лет после операции. Напомним, что первая отрезная точка соответствовала срокам плановой отмены ОАК и перехода на монотерапию АСК, а вторая – запланированному периоду наблюдения в целом. При анализе ТО за первые 6 мес. достоверной разницы между сравниваемыми группами не выявлено (Log-Rank, p = 0,4669; рис. 2б). Расхождение актуарных кривых Каплана – Майера совпало с отменой ОАК. Доля пациентов, проживших весь период наблюдения без развития ТО, оказалась достоверно больше в группе антиагрегантной терапии в сравнении с группой начальной комбинированной терапии (АСК + ОАК): 0,83 против



**РИСУНОК 2.** Кривые дожития без развития тромботических осложнений в группах больных, сформированных в зависимости от типа принимаемой антитромботической терапии в целом (а) и от наличия или отсутствия исходной терапии ОАК (б), в течение первых 6 мес. и за весь период проспективного наблюдения

**FIGURE 2.** Survival curves without thrombotic complications in groups of patients formed depending on the type of antithrombotic therapy taken in general (a) and on the presence or absence of initial OAC therapy (b), during the first 6 months and for the whole period of prospective observation



АСК – ацетилсалициловая кислота, ОАК – оральные антикоагулянты

0,50 (Log-Rank,  $p = 0,0101$ ; рис. 2б). Таким образом, исходно высокий риск ТО мог, по крайней мере отчасти, нивелироваться дополнительным к АСК приемом ОАК, назначавшихся в ближайшие месяцы после КШ.

Наименьшая частота больших и клинически значимых ГО – 1,2% отмечена в случае исходной монотерапии аспирином. Группа двойной антитромбоцитарной терапии (АСК + клопидогрел) характеризовалась более высокой частотой ГО – 5,1%, однако достоверных различий в сравнении с группой аспирина обнаружено не было ( $p = 0,19$ ). Самой неблагоприятной в отношении развития кровотечений оказалась группа начальной комбинированной терапии с использованием ОАК. Частота ГО за весь период наблюдения у этих пациентов оказалась в пять раз выше в сравнении с суммарной частотой ГО в группах моно- и двойной антиагрегантной терапии: 16% против 3%,  $p = 0,0165$ .

## ОБСУЖДЕНИЕ

Больные, включенные в настоящее исследование, имели критическое многососудистое поражение коронарного русла, являвшееся основанием для выполнения коронарного шунтирования. Дополнительным критерием отбора, очевидно усугублявшем «тяжесть» пациентов, было наличие значимого (свыше 50%) стенозирования брахиоцефальных артерий. Кроме того, почти треть больных имела сопутствующее атеросклеротическое поражение артерий нижних конечностей. Заметим, что согласно действующим рекомендациям обследование периферических сосудистых бассейнов не является обязательным перед коронарным шунтированием (исключение составляют больные, перенесшие инсульт) [1]. Таким образом, истинная частота встречаемости МФА у больных с многососудистой ИБС подробно не изучалась. Известно лишь,

что у больных стабильной ИБС, включавшихся в российские и международные регистры (REACH, AGHATA), сопутствующий МФА обнаруживался почти в 30% случаев [2, 3, 6]. По нашему мнению, в предоперационную подготовку к коронарному шунтированию необходимо включать обследование брахиоцефальных артерий с целью выявления возможного значимого стенозирования, которое может повлечь за собой постпроцедурный ишемический инсульт.

Оценка проходимости брахиоцефальных артерий является рутинной практикой предоперационного обследования больных в НМИЦ кардиологии. У 25% больных имелись клинические и/или инструментальные данные, свидетельствовавшие о высоком риске постпроцедурного ИИ, что явилось основанием для дополнительного выполнения каротидной эндартерэктомии. Известно, что многоэтапное вмешательство у больного высокого риска увеличивает вероятность тромбозов в незащищенном сосудистом бассейне [1, 7], поэтому оптимальной тактикой представляется выполнение одномоментной коронарной и каротидной реваскуляризации, что и было предпринято у подавляющего большинства (83,7%) больных, имевших показания к такому лечению.

Таким образом, у всех больных в нашем исследовании была обеспечена максимально полная реваскуляризация, призванная защитить от ИМ и инсульта. Несмотря на это, частота ТО на протяжении двух лет наблюдения оказалась неприемлемо высокой – 11%. По нашему мнению, одним из наиболее важных факторов, связанных с таким неблагоприятным прогнозом, являлось именно распространенное поражение с вовлечением периферических сосудистых бассейнов. Уместно напомнить, что даже бессимптомное поражение сонных артерий у больных ИБС ассоциируется с увеличением вероятности ИИ, ИМ и сердечно-сосудистой смерти примерно на 50% [8]. Факт перенесенного в прошлом

инсульта (таких больных в нашем исследовании было 25%) или инфаркта миокарда (более 40%) ассоциируется с худшим прогнозом. Так, по данным регистра REACH, каждый пятый больной, перенесший ишемический эпизод (ИИ, ИМ), имеет риск развития ТО в том или ином артериальном бассейне [9]. Наконец, хорошо известным предиктором сердечно-сосудистых осложнений является и атеросклероз артерий нижних конечностей [10], обнаруженный в нашем исследовании у каждого четвертого пациента.

Столь высокая частота ТО у больных с МФА логично объясняется выраженной активацией внутрисосудистого тромбообразования на фоне протяженного поражения сосудистой стенки. Так, хорошо известен факт высокого уровня лабораторных маркеров тромбинемии (фрагмент протромбина 1 + 2, Д-димер и т. д.), нарастающего пропорционально распространности атеротромбоза (один, два или несколько сосудистых бассейнов) [11, 12]. Заметим, что циркулирующий в кровотоке тромбин является одним из наиболее мощных индукторов агрегации тромбоцитов, а фосфолипидная поверхность мембран активированных тромбоцитов служит матрицей для формирования протромбиназного комплекса, обеспечивающего дальнейшие процессы свертывания крови.

По нашим данным, монотерапия АСК и комбинация АСК с клопидогрелом оказались сопоставимы в отношении эффективности. У больных ИБС и МФА антиагреганты не решают всех проблем, связанных с тромботическими событиями, и имеются очевидные основания для дополнительного назначения лекарств, влияющих на плазменное звено гемостаза. В рамках нашего регистра использовался варфарин. Как уже сообщалось выше, присоединение варфарина к АСК осуществлялось у больных наиболее высокого риска. В период терапии варфарином количество ТО было относительно невелико,

напротив, отмена данного препарата приводила к существенному увеличению частоты ишемических событий. Длительное применение варфарина в составе многокомпонентной терапии имеет существенные ограничения, обусловленные прежде всего высоким риском кровотечений. Действительно, по нашим данным, в группе терапии варфарином частота ГО была самой высокой. Подобные данные о предотвращении тромботических осложнений, но неприемлемо высоком риске кровотечений при использовании варфарина были получены и в ранних исследованиях у больных с перемежающейся хромотой [13, 14]. Это подтверждается данными анализа национального датского регистра, в котором оценивались кровотечения в зависимости от типа антитромботической терапии [15]. Наибольший риск кровотечений отмечался при применении комбинации варфарина с антиагрегантной терапией.

Известно, что больные, имеющие высокий риск ишемических событий, одновременно характеризуются и высоким риском кровотечений при усилении антитромботической терапии. В этой связи разумным является использование более безопасных режимов антикоагулянтной терапии. Единственной известной на сегодняшний день опцией является назначение в дополнение к АСК низкой «сосудистой» дозы ривароксабана, целесообразность использования которой была подтверждена в хорошо известном исследовании COMPASS, включавшем больных стабильной ИБС высокого ишемического риска и больных с периферическим сосудистым поражением [16, 17]. Нами выполнен анализ исходов пациентов, перенесших операцию КШ с начала 2016 г. до середины 2019 г., на тот момент применение «сосудистой» дозы ривароксабана (2,5 мг 2 р/сут) у пациентов с МФА не было обозначено в рекомендациях экспертных сообществ. Рекомендации по хроническому коронарному синдрому европейского и российского кардиологических обществ, в которых рекомендовано

рассмотреть возможность добавления ривароксабана 2,5 мг 2 р/сут к АСК у пациентов с высоким риском тромботических осложнений (в т. ч. имеющих периферический атеросклероз), представлены в августе 2019 г. и в 2020 г. соответственно [18, 19].

Эффекты лечения ривароксабаном в комбинации с АСК, по данным исследования COMPASS, в группах больных ИБС и периферическим атеросклерозом в целом были похожи [20, 21]. В группе пациентов с периферическим атеросклерозом (27%) удалось добиться наибольшей пользы от интенсификации терапии – снижения относительного риска суммы неблагоприятных событий (ИИ, ИМ, сердечно-сосудистая смерть) на 28% [21]. Уместно напомнить, что последняя категория пациентов ожидаемо характеризовалась худшим прогнозом (и имели, таким образом, дополнительные аргументы в пользу интенсификации лечения). Кроме того, в этой подгруппе была отмечена дополнительная польза в виде снижения риска любых негативных исходов, связанных с конечностью (острой ишемии, проксимальной ампутации и т. д.) [21]. Таким образом, впервые была разработана схема антитромботического лечения, существенно улучшающая исходы пациентов с синусовым ритмом и высоким риском ишемических событий, при этом существенно не повышающая риск кровотечений (в 1,7 раза в сравнении с монотерапией АСК, без увеличения риска внутрисерепных и смертельных кровотечений) [16], который нивелировался снижением общей смертности [20].

Мощность исследования COMPASS позволила оценить исходы в подгруппах больных, имевших непосредственное отношение к нашей работе.

Так, были отдельно проанализированы исходы 1 448 больных, подвергнутых операции коронарного шунтирования. В этой группе относительный риск всех ТО (ССС, ИИ и ИМ) снизился на 31% [22]. Заметим, что пациентам,

перенесшим коронарное шунтирование, ривароксабан 2,5 мг 2 р/сут назначали достаточно рано – через 4–14 дней после операции после достижения адекватного гемостаза.

Еще одну подгруппу, для которой был выполнен отдельный анализ событий, составили больные с нелакунарным ишемическим инсультом с давностью > 1 мес. Еще раз отметим, что более чем у четверти больных, включенных в наше исследование, присутствовал этот фактор риска. Добавление ривароксабана к АСК у этих больных в исследовании COMPASS ассоциировалось со снижением как суммарного риска всех ТО – на 43%, так и повторного ИИ – на 67% [23]. Уместно напомнить, что перенесенный эпизод ИИ является важным маркером, характеризующим «хрупкость» больного ИБС и высокий риск не только ишемических, но и геморрагических осложнений. Опыт использования двойной антиагрегантной терапии для длительной вторичной профилактики ишемических событий у больных стабильной ИБС ограничен: назначение прасургрела таким больным противопоказано, а клопидогрел и тикагрелор практически не изучены. Таким образом, ривароксабан является фактически единственной опцией для усиления антитромботической терапии больным ИБС с сопутствующей цереброваскулярной болезнью. Ограничением в нашей работе явилось малое число наблюдений на фоне приема комбинации АСК с ОАК. Исследование не предполагало рандомизации, состав и длительность антитромботической терапии определяли лечащие

врачи. Исследование носило наблюдательный характер, что сопряжено со сложностью коррекции факторов риска тромбоза и кровотечений, оценки приверженности к антитромботической, гиполипидемической терапии и сопутствующему лечению.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Впервые изучено влияние периферического атеросклероза на отдаленные исходы пациентов с многосудистой ИБС, перенесших операцию коронарного шунтирования. Данная категория пациентов характеризуется высоким риском ТО, превышающим риск кровотечений в два раза. Больным с ИБС и сопутствующим периферическим атеросклерозом необходимо усиление антитромботической терапии, на целесообразность которого указано в рекомендациях по лечению стабильной ИБС [18, 19]. Учитывая имеющееся т. н. бремя атеротромбоза у пациентов с МФА, необходимо воздействовать как на тромбоцитарное, так и на плазменное звено свертывания крови. Оптимальной стратегией с точки зрения снижения риска ТО и минимизации неизбежных кровотечений представляется добавление «сосудистой» дозы ривароксабана 2,5 мг 2 р/сут к АСК. Данная стратегия антитромботической терапии нуждается в широком внедрении в клиническую практику.

Поступила / Received 18.10.2021

Поступила после рецензирования / Revised 08.11.2021

Принята в печать / Accepted 09.11.2021

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Aboyans V., Ricco J., Bartelink M., Björck M., Brodmann M., Cohnert T. et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J.* 2017;39(9):763–816. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx095>.
2. Bhatt D. International Prevalence, Recognition, and Treatment of Cardiovascular Risk Factors in Outpatients With Atherothrombosis. *JAMA.* 2006;295(2):180. <https://doi.org/10.1001/jama.295.2.180>.
3. Steg P., Bhatt D., Wilson P., D'Agostino R., Ohman E., Röther J. et al. One-Year Cardiovascular Event Rates in Outpatients With Atherothrombosis. *JAMA.* 2007;297(11):1197. <https://doi.org/10.1001/jama.297.11.1197>.

4. Alberts M., Bhatt D., Mas J., Ohman E., Hirsch A., Rother J. et al. Three-year follow-up and event rates in the international REduction of Atherothrombosis for Continued Health Registry. *Eur Heart J.* 2009;30(19):2318–2326. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp355>.
5. Комаров А.Л., Новикова Е.С., Гуськова Е.В., Яровая Е.Б., Самко А.Н., Панченко Е.П. Новые возможности анти тромботической терапии больных с периферическим и распространенным атеросклеротическим поражением. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2018;14(2):272–283. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2018-14-2-272-283>.
6. Fowkes F. Ankle-brachial index and extent of atherothrombosis in 8891 patients with or at risk of vascular disease: results of the international AGATHA study. *Eur Heart J.* 2006;27(15):1861–1867. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehl114>.
7. Naylor A., Mehta Z., Rothwell P., Bell P. Carotid Artery Disease and Stroke During Coronary Artery Bypass: a Critical Review of the Literature. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2002;23(4):283–294. <https://doi.org/10.1053/ejvs.2002.1609>.
8. Aichner F., Topakian R., Alberts M., Bhatt D., Haring H., Hill M. et al. High cardiovascular event rates in patients with asymptomatic carotid stenosis: the REACH registry. *Eur J Neurol.* 2009;16(8):902–908. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2009.02614.x>.
9. Bhatt D., Eagle K., Ohman E., Hirsch A., Goto S., Mahoney E. et al. Comparative Determinants of 4-Year Cardiovascular Event Rates in Stable Outpatients at Risk of or With Atherothrombosis. *JAMA.* 2010;304(12):1350. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.1322>.
10. Resnick H., Lindsay R., McDermott M., Devereux R., Jones K., Fabsitz R., Howard B. Relationship of High and Low Ankle Brachial Index to All-Cause and Cardiovascular Disease Mortality. *Circulation.* 2004;109(6):733–739. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000112642.63927.54>.
11. Kleingriss M.C., ten Cate H., ten Cate-Hoek A.J. D-dimer as a marker for cardiovascular and arterial thrombotic events in patients with peripheral arterial disease. *Thromb Haemost.* 2013;110(08):233–243. <https://doi.org/10.1160/th13-01-0032>.
12. Комаров А.Л., Новикова Е.С., Добровольский А.Б., Яровая Е.Б., Гуськова Е.В., Самко А.Н., Панченко Е.П. Прогностическое значение оценки по шкале DAPT и уровня Д-димера у больных, подвергаемых плановым чрескожным коронарным вмешательствам. *Кардиологический вестник.* 2018;(2):39–47. <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin201813239>.
13. Efficacy of oral anticoagulants compared with aspirin after infrainguinal bypass surgery (The Dutch Bypass Oral anticoagulants or Aspirin study): a randomised trial. *Lancet.* 2000;355(9201):346–351. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(99\)07199-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(99)07199-8).
14. Oral Anticoagulant and Antiplatelet Therapy and Peripheral Arterial Disease. *N Engl J Med.* 2007;357(3):217–227. <https://doi.org/10.1056/nejmoa065959>.
15. van Rein N., Heide-Jørgensen U., Lijfering W., Dekkers O., Sørensen H., Cannegieter S. Major Bleeding Rates in Atrial Fibrillation Patients on Single, Dual, or Triple Antithrombotic Therapy. *Circulation.* 2019;139(6):775–786. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.118.036248>.
16. Eikelboom J., Connolly S., Bosch J., Dagenais G., Hart R., Shestakovska O. et al. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2007;377(14):1319–1330. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1709118>.
17. Bosch J., Eikelboom J., Connolly S., Brun N., Lanius V., Yuan F. et al. Rationale, Design and Baseline Characteristics of Participants in the Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies (COMPASS) Trial. *Can J Cardiol.* 2017;33(8):1027–1035. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2017.06.001>.
18. Knuuti J., Wijns W., Saraste A., Capodanno D., Barbato E., Funck-Brentano C. et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2019;41(3):407–477. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425>.
19. Барбараш О.Л., Карпов Ю.А., Кашталап В.В., Бощенко А.А., Руда М.М., Акчуринов П.С. и др. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(11):4076. <https://doi.org/10.15829/2915660-4071-2020-4076>.
20. Connolly S., Eikelboom J., Bosch J., Dagenais G., Dyal L., Lanis F. et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2018;391(10117):205–218. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32458-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32458-3).
21. Anand S., Bosch J., Eikelboom J., Connolly S., Diaz R., Widimsky P. et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised double-blind placebo-controlled trial. *Lancet.* 2018;391(10117):219–229. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32409-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32409-1).

22. Lamy A., Eikelboom J., Sheth T., Connolly S., Bosch J., Fox K. et al. Rivaroxaban, Aspirin, or Both to Prevent Early Coronary Bypass Graft Occlusion. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(2):121–130. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.10.048>.
23. Sharma M., Hart R., Connolly S., Bosch J., Shestakovska O., Ng K. et al. Stroke Outcomes in the COMPASS Trial. *Circulation*. 2019;139(9):1134–1145. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.118.035864>.

## REFERENCES

1. Aboyans V., Ricco J., Bartelink M., Björck M., Brodmann M., Cohnert T. et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J*. 2017;39(9):763–816. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx095>.
2. Bhatt D. International Prevalence, Recognition, and Treatment of Cardiovascular Risk Factors in Outpatients With Atherothrombosis. *JAMA*. 2006;295(2):180. <https://doi.org/10.1001/jama.295.2.180>.
3. Steg P., Bhatt D., Wilson P., D'Agostino R., Ohman E., Röther J. et al. One-Year Cardiovascular Event Rates in Outpatients With Atherothrombosis. *JAMA*. 2007;297(11):1197. <https://doi.org/10.1001/jama.297.11.1197>.
4. Alberts M., Bhatt D., Mas J., Ohman E., Hirsch A., Rother J. et al. Three-year follow-up and event rates in the international REduction of Atherothrombosis for Continued Health Registry. *Eur Heart J*. 2009;30(19):2318–2326. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp355>.
5. Komarov A.L., Novikova E.S., Guskova E.V., Yarovaya E.B., Samko A.N., Panchenko E.P. New Possibilities of Antithrombotic Therapy of Patients with Peripheral and Wide-spread Atherosclerotic Lesion. *Ratsionalnaya farmakoterapiya v kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2018;14(2):272–283. (In Russ.) <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2018-14-2-272-283>.
6. Fowkes F. Ankle-brachial index and extent of atherothrombosis in 8891 patients with or at risk of vascular disease: results of the international AGATHA study. *Eur Heart J*. 2006;27(15):1861–1867. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehl114>.
7. Naylor A., Mehta Z., Rothwell P., Bell P. Carotid Artery Disease and Stroke During Coronary Artery Bypass: a Critical Review of the Literature. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2002;23(4):283–294. <https://doi.org/10.1053/ejvs.2002.1609>.
8. Aichner F., Topkian R., Alberts M., Bhatt D., Haring H., Hill M. et al. High cardiovascular event rates in patients with asymptomatic carotid stenosis: the REACH registry. *Eur J Neurol*. 2009;16(8):902–908. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2009.02614.x>.
9. Bhatt D., Eagle K., Ohman E., Hirsch A., Goto S., Mahoney E. et al. Comparative Determinants of 4-Year Cardiovascular Event Rates in Stable Outpatients at Risk of or With Atherothrombosis. *JAMA*. 2010;304(12):1350. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.1322>.
10. Resnick H., Lindsay R., McDermott M., Devereux R., Jones K., Fabsitz R., Howard B. Relationship of High and Low Ankle Brachial Index to All-Cause and Cardiovascular Disease Mortality. *Circulation*. 2004;109(6):733–739. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000112642.63927.54>.
11. Kleinegris M.C., ten Cate H., ten Cate-Hoek A.J. D-dimer as a marker for cardiovascular and arterial thrombotic events in patients with peripheral arterial disease. *Thromb Haemost*. 2013;110(08):233–243. <https://doi.org/10.1160/th13-01-0032>.
12. Komarov A.L., Novikova E.S., Dobrovolsky A.B., Yarovaya E.B., Guskova E.V., Samko A.N., Panchenko E.P. Prognostic significance of dapt scale and d-dimer level in patients treated with elective PCI. *Kardiologicheskij vestnik = Russian Cardiology Bulletin*. 2018;(2):39–47. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin201813239>.
13. Efficacy of oral anticoagulants compared with aspirin after infrainguinal bypass surgery (The Dutch Bypass Oral anticoagulants or Aspirin study): a randomised trial. *Lancet*. 2000;355(9201):346–351. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(99\)07199-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(99)07199-8).
14. Oral Anticoagulant and Antiplatelet Therapy and Peripheral Arterial Disease. *N Engl J Med*. 2007;357(3):217–227. <https://doi.org/10.1056/nejmoa065959>.
15. van Rein N., Heide-Jørgensen U., Lijfering W., Dekkers O., Sørensen H., Cannegieter S. Major Bleeding Rates in Atrial Fibrillation Patients on Single, Dual, or Triple Antithrombotic Therapy. *Circulation*. 2019;139(6):775–786. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.118.036248>.
16. Eikelboom J., Connolly S., Bosch J., Dagenais G., Hart R., Shestakovska O. et al. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2007;377(14):1319–1330. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1709118>.

17. Bosch J., Eikelboom J., Connolly S., Brunns N., Lanius V., Yuan F. et al. Rationale, Design and Baseline Characteristics of Participants in the Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies (COMPASS) Trial. *Can J Cardiol.* 2017;33(8):1027–1035. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2017.06.001>.
18. Knuuti J., Wijns W., Saraste A., Capodanno D., Barbato E., Funck-Brentano C. et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2019;41(3):407–477. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425>.
19. Barbarash O.L., Karpov Yu.A., Kashtalov V.V., Boschenko A.A., Ruda M.M., Akhurin R.S. et al. 2020 Clinical practice guidelines for stable coronary artery disease. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(11):4076. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/29/1560-4071-2020-4076>.
20. Connolly S., Eikelboom J., Bosch J., Dagenais G., Dyal L., Lanis F. et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an international, randomised, double-blind placebo-controlled trial. *Lancet.* 2018;391(10117):205–218. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(17\)32458-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(17)32458-3).
21. Anand S., Bosch J., Eikelboom J., Connolly S., Diaz R., Widimsky P. et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind placebo-controlled trial. *Lancet.* 2018;391(10117):219–229. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(17\)32409-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(17)32409-1).
22. Lamy A., Eikelboom J., Sheth T., Connolly S., Bosch J., Fox K. et al. Rivaroxaban, Aspirin, or Both to Prevent Early Coronary Bypass Graft Occlusion. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(2):121–130. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.10.048>.
23. Sharma M., Hart R., Connolly S., Bosch J., Shestakovska O., Ng K. et al. Stroke Outcomes in the COMPASS Trial. *Circulation.* 2019;139(9):1134–1145. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.118.035864>.

#### Информация об авторах:

**Кривошеева Елена Николаевна**, к.м.н., младший научный сотрудник отдела клинических проблем атеротромбоза, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии; 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а; <https://orcid.org/0000-0003-1146-9974>; [lana-4ka@yandex.ru](mailto:lana-4ka@yandex.ru)

**Комаров Андрей Леонидович**, д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела клинических проблем атеротромбоза, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии; 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а; <https://orcid.org/0000-0001-9141-103X>; [andrkomarov@mail.ru](mailto:andrkomarov@mail.ru)

**Галютдинов Дамир Мажитович**, к.м.н., старший научный сотрудник отдела сердечно-сосудистой хирургии, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии; 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а; <https://orcid.org/0000-0002-0257-1398>; [damirmaga@mail.ru](mailto:damirmaga@mail.ru)

**Власова Элина Евгеньевна**, к.м.н., старший научный сотрудник отдела сердечно-сосудистой хирургии, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии; 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а; <https://orcid.org/0000-0003-2925-244X>; [docelina@yandex.ru](mailto:docelina@yandex.ru)

**Ахурин Ренат Сулейманович**, академик РАН, профессор, руководитель отдела сердечно-сосудистой хирургии, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии; 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а; <https://orcid.org/0000-0002-6726-4612>; [rsakchurin@list.ru](mailto:rsakchurin@list.ru)

**Панченко Елизавета Павловна**, д.м.н., профессор, руководитель отдела клинических проблем атеротромбоза, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии; 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а; <https://orcid.org/0000-0002-1174-2574>; [lizapanchenko@mail.ru](mailto:lizapanchenko@mail.ru)

#### Information about the authors:

**Elena N. Krivosheeva**, Cand. Sci. (Med.), Junior Researcher of the Department of Clinical Problems of Atherothrombosis, National Medical Research Center of Cardiology; 15a, 3<sup>rd</sup> Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1146-9974>; [lana-4ka@yandex.ru](mailto:lana-4ka@yandex.ru)

**Andrey L. Komarov**, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher of the Department of Clinical Problems of Atherothrombosis, National Medical Research Center of Cardiology; 15a, 3<sup>rd</sup> Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9141-103X>; [andrkomarov@mail.ru](mailto:andrkomarov@mail.ru)

**Damir M. Galyautdinov**, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of the Department of Cardiovascular Surgery, National Medical Research Center of Cardiology; 15a, 3<sup>rd</sup> Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0257-1398>; [damirmaga@mail.ru](mailto:damirmaga@mail.ru)

**Elina E. Vlasova**, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of the Department of Cardiovascular Surgery, National Medical Research Center of Cardiology; 15a, 3<sup>rd</sup> Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2925-244X>; [docelina@yandex.ru](mailto:docelina@yandex.ru)

**Renat S. Akhurin**, Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor, Head of the Department of Cardiovascular Surgery, National Medical Research Center of Cardiology; 15a, 3<sup>rd</sup> Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6726-4612>; [rsakchurin@list.ru](mailto:rsakchurin@list.ru)

**Elizaveta P. Panchenko**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Clinical Problems of Atherothrombosis, National Medical Research Center of Cardiology; 15a, 3<sup>rd</sup> Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1174-2574>; [lizapanchenko@mail.ru](mailto:lizapanchenko@mail.ru)



Оригинальная статья / Original article

## Характеристика пациентов с активным онкологическим процессом и венозными тромбозмболическими осложнениями, получающих курс химиотерапии (по данным реальной клинической практики ГБУЗ «МГОБ №62 ДЗМ»)

Ю.А. Федоткина<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4562-1471>, juliafedotkina@mail.ruО.О. Фролкова<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0900-2331>, olga.o.frolkova@yandex.ruД.Ю. Каннер<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0649-6452>, KannerDY@zdrav.mos.ruА.А. Калыгин<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-4539-0009>, kalygin.onc@mail.ruЕ.П. Панченко<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-1174-2574>, lizapanchenko@mail.ru<sup>1</sup> Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии; 121552, Россия, Москва, 3-я Черепковская ул., д. 15а<sup>2</sup> Московская городская онкологическая больница №62; 143423, Россия, Московская область, Красногорский район, пос. Истра, д. 27, стр. 1–26

### Резюме

**Введение.** В структуре смертности онкобольных на тромбозмболию легочной артерии (ТЭЛА) приходится около 10%, что является второй по частоте причиной смерти.

**Цель исследования.** На основе ретроспективного анализа медицинской документации МГОБ №62 за период с 01.2018 по 04.2020 г. найти и охарактеризовать пациентов с активным раком и ВТЭО, получающих химиотерапию (ХТ).

**Материалы и методы.** Были проанализированы случаи лечения 3 912 пациентов, получавших циклические курсы ХТ в отделениях МГОБ №62. Были отобраны 227 (5,8%) пациентов, у которых течение основного заболевания осложнилось ВТЭО. Локализация первичной опухоли, n (%): желудок – 37 (16,3); толстая и прямая кишка – 36 (15,9); матка, шейка матки, яичники – 31 (13,7); легкие – 23 (10,1); почки, мочеточники и мочевого пузыря, яички – 19 (8,4); поджелудочная железа – 18 (7,9); мягкие ткани – 14 (6,2); молочная железа – 13 (5,7); лимфома, миелома – 8 (3,5); опухоли лор-органов – 7 (3); другие – 21 (9,3).

**Результаты.** Сумма баллов по шкале Khorana < 3 отмечалась у большинства пациентов – 176 (77,5%), ≥ 3 баллов по шкале Khorana – у 51 (22,5%) пациента, что соответствует высокому тромботическому риску. Умерли 29 (12,7%) пациентов. Оценка причин смерти, по мнению лечащих врачей: 16 пациентов – от ТЭЛА, из них у 13 (81%) сумма баллов по шкале Khorana < 3 баллов; у 13 пациентов причина смерти – прогрессирование онкологического заболевания.

**Выводы.** Чаще всего ВТЭО возникали у больных раком ЖКТ (32,2%) и раком МПС (22,1%). Половина (54,5%) ВТЭО возникали в первые 3 мес. ХТ. Шкала Khorana несовершенна в реальной клинической практике (только 22,5% больных с верифицированным ВТЭО имели высокий тромботический риск, а 81% больных, умерших от ТЭЛА, имели низкий и средний риск ВТЭО).

**Ключевые слова:** рак-ассоциированные венозные тромбозы, стратификация риска развития рак-ассоциированных тромбозов, медикаментозная тромбопрофилактика, антикоагулянтная терапия, химиотерапия

**Для цитирования:** Федоткина Ю.А., Фролкова О.О., Каннер Д.Ю., Калыгин А.А. Панченко Е.П. Характеристика пациентов с активным онкологическим процессом и венозными тромбозмболическими осложнениями, получающих курс химиотерапии (по данным реальной клинической практики ГБУЗ «МГОБ №62 ДЗМ»). *Атеротромбоз.* 2021;11(2):44–54. <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2021-11-2-44-54>.

**Конфликт интересов:** для проведения исследования был получен грант от компании Pfizer. Компания Pfizer не принимала участие в сборе, обработке и анализе данных, а также в написании данной статьи. Мнение авторов может отличаться от мнения компании Pfizer.

## Characteristics of patients with active cancer and venous thromboembolic complications receiving a chemotherapy treatment cycle (according to the 'real-life' clinical practice of Publicly Funded Health Facility: Moscow City Oncology Hospital No. 62 of Moscow Healthcare Department)

Julia A. Fedotkina<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4562-1471>, juliafedotkina@mail.ruOlga O. Frolkova<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0900-2331>, olga.o.frolkova@yandex.ruDmitry Yu. Kanner<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0649-6452>, KannerDY@zdrav.mos.ruAndrey A. Kalygin<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-4539-0009>, kalygin.onc@mail.ruElizaveta P. Panchenko<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-1174-2574>, lizapanchenko@mail.ru



<sup>1</sup> National Medical Research Center of Cardiology; 15a, 3<sup>rd</sup> Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia

<sup>2</sup> Moscow City Oncological Hospital No. 62; 27, Bldg. 1–26, Settlement Istra, Krasnogorsky District, Moscow Region, 143423, Russia

## Abstract

**Introduction.** Pulmonary embolism (PE) accounts for about 10% in the mortality pattern among cancer patients, which is the second most frequent cause of death.

**Aim.** To identify and characterize patients with active cancer and VTEC receiving chemotherapy (CT) based on the retrospective review of medical records provided by Moscow City Oncology Hospital No. 62 (MCOH No. 62) for the period from 01.2018 to 04.2020.

**Materials and methods.** Medical records of 3,912 patients receiving chemotherapy treatment cycles in the departments of MCOH No. 62 were reviewed. 227 (5.8%) patients in whom the underlying disease course was complicated by VTEC were selected. Sites of primary tumours, n (%): stomach – 37 (16.3); colon and rectum – 36 (15.9); uterus, cervix, ovaries – 31 (13.7); lungs – 23 (10.1); kidneys, ureters and bladder, testicles – 19 (8.4); pancreas – 18 (7.9); soft tissues – 14 (6.2); mammary gland – 13 (5.7); lymphoma, myeloma – 8 (3.5); Ear Nose Throat (ENT) tumours – 7 (3); others – 21 (9.3).

**Results.** The majority of patients (176 (77.5%)) had a sum Khorana score <3, 51 (22.5%) patients had Khorana scores ≥ 3, which corresponds to a high thrombotic risk. 29 (12.7%) patients died. The hospital physicians assessed the causes of death as follows: 16 patients died from pulmonary embolism, of which 13 (81%) had a sum Khorana score <3; 13 patients died due to progression of cancer.

**Conclusions.** VTEC most commonly occurred in patients with gastrointestinal cancer (32.2%) and genito-urinary system cancer (22.1%). Half (54.5%) of VTEC occurred in the first 3 months of chemotherapy treatment. The Khorana scale is non-perfect in 'real-life' clinical practice (only 22.5% of patients with verified VTEC had a high thrombotic risk, and 81% of patients who died due to PE had low and medium risk of VTEC).

**Keywords:** cancer-associated venous thrombosis, stratification of the risk of cancer-associated thrombosis, drug thromboprophylaxis, anticoagulant therapy for venous thromboembolic complications, chemotherapy and the risk of venous thromboembolic complications

**For citation:** Fedotkina J.A., Frolkova O.O., Kanner D.Yu., Kalygin A.A., Panchenko E.P. Characteristics of patients with active cancer and venous thromboembolic complications receiving a chemotherapy treatment cycle (according to the 'real-life' clinical practice of Publicly Funded Health Facility: Moscow City Oncology Hospital No. 62 of Moscow Healthcare Department). *Aterotromboz = Atherothrombosis*. 2021;11(2):44–54. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2021-11-2-44-54>.

**Conflict of interest:** We have received a grant for our research from Pfizer. Pfizer was not involved in data collection, processing and analysis or in writing this article. Authors' opinion may differ from that of Pfizer.

## ВВЕДЕНИЕ

Рак и венозные тромбоемболические осложнения (ВТЭО) тесно взаимосвязаны. В структуре смертности онкобольных на тромбоемболию легочной артерии (ТЭЛА) приходится около 10%, что, наряду с инфекциями, является второй по частоте причиной смерти. Из всех больных, страдающих ВТЭО, онкологические болезни составляют до 20%, из них около 13% – это больные, получающие химиотерапию [1]. По данным регистра GARFIELD-VTE, отследившего в течение одного года судьбу больных с недавно возникшим ВТЭО, причиной смерти в половине случаев оказался рак [2].

Кроме стандартных факторов риска ВТЭО (возраст, пол, наличие сопутствующих заболеваний и тромбофилий), у пациента со злокачественным новообразованием (ЗНО) имеются факторы риска ВТЭО, связанные с особенностью опухоли, включая локализацию, гистологическую характеристику, стадию

заболевания; связанные с лечением, предполагающим, как правило, большой объем хирургического вмешательства, сопровождающегося массивным выбросом тканевого фактора, запускающего каскад свертывания крови. Также к факторам риска следует отнести и длительную иммобилизацию пациента в послеоперационном периоде, специфическую терапию рака, включающую химиотерапию (ХТ), иммунотерапию, применение препаратов, стимулирующих эритропоэз, а также установку «портов» и центральных венозных катетеров [3].

Обязательная профилактика ВТЭО у больных активным раком проводится низкомолекулярными гепаринами (НМГ) в период госпитализации, до и после операции. Современные руководства не рекомендуют рутинную медикаментозную тромбопрофилактику онкологическим больным, которые получают курс ХТ в амбулаторных условиях [4, 5]. Именно поэтому для уменьшения

времени и последствий ВТЭО важно определить популяцию онкологических больных с самым высоким риском ВТЭО, в которой можно ожидать самую большую пользу от тромбопрофилактики.

Современные представления о риске ВТЭО у получающих ХТ базируются на факторах риска, включенных в шкалу Khorana (табл. 1) [6]. Высоким риском считается величина  $\geq 3$  баллов, что является основанием для назначения медикаментозной тромбопрофилактики.

Российская статистика количества ВТЭО в стационарах онкологического профиля крайне малочисленна. Задачами настоящего исследования является оценка частоты встречаемости

ВТЭО, а также сбор и анализ данных по методам профилактики и лечения ВТЭО у онкологических пациентов в условиях рутинной медицинской практики.

**Цель исследования:** на основе ретроспективного анализа медицинской документации МГОБ №62 за период с 01.2018 по 04.2020 г. найти и охарактеризовать пациентов с активным раком, получающих ХТ, у которых течение основного заболевания осложнилось развитием ВТЭО.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Были проанализированы истории болезни 3 912 пациентов, получавших циклические курсы ХТ в отделениях МГОБ №62 с 1.01.2018

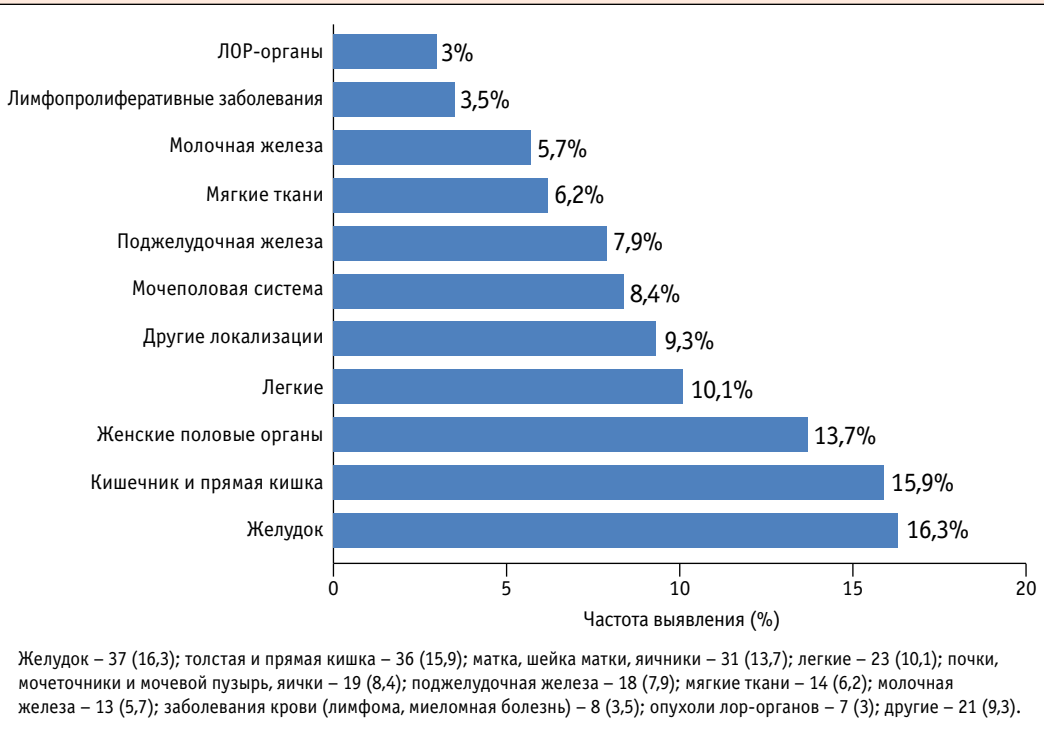
**ТАБЛИЦА 1. Оценка риска ВТЭО для принятия решения о проведении тромбопрофилактики у амбулаторных больных с активным ЗНО, получающих курс химиотерапии [6]**  
**TABLE 1. VTEC risk assessment to decide on thromboprophylaxis in outpatients with cancer, receiving a chemotherapy cycle [6]**

Факторы риска	Баллы
Локализация опухоли	
Очень высокий риск (желудок, поджелудочная железа)	2
Высокий риск (легкие, лимфома, кровь, яички, яичники, матка)	1
Количество тромбоцитов в крови перед началом ХТ $\geq 350\ 000/\text{мл}^3$	1
Уровень гемоглобина менее 10 г/дл или использование эритропоэтинов	1
Количество лейкоцитов в крови перед началом ХТ $> 11\ 000/\text{мл}^3$	1
Ожирение (индекс массы тела выше 35 кг/м <sup>2</sup> )	1
Высокий риск ВТЭО	сумма баллов $\geq 3$
Средний риск ВТЭО	сумма баллов 1–2
Низкий риск ВТЭО	сумма баллов 0

**ТАБЛИЦА 2. Клиническая характеристика пациентов**  
**TABLE 2. Clinical characteristics of the patients**

Параметры	Значение
Количество пациентов, n	227
Мужчин, n	95 (41,8%)
Женщин, n	132 (58,2%)
Возраст, Me (min–max), лет	62 (22–91)
ИМТ кг/м <sup>2</sup> , Me (min–max)	26,62 (17–45)
Наличие метастатического поражения, n (%)	107 (47,1%)
Стадии роста опухоли, n (%):	
T1	25 (11)
T2	45 (19,8)
T3	80 (35,2)
T4	55 (24,2)
Нет данных	22 (9,7)
Хирургическое лечение, n	117 (51,5%)
Д-димер, Me (min–max), нг/мл	2220 (210–47 220)
Гемоглобин $\leq 100$ г/л, n (%)	59 (28,5%)
Тромбоциты $\geq 350 \times 10^9/\text{л}$ , n (%)	28 (13,5%)
Лейкоциты $> 11 \times 10^9/\text{л}$ , n (%)	47 (22,7%)

**РИСУНОК 1. Характеристика локализации первичной опухоли, n (%)**  
**FIGURE 1. Characteristics of sites of primary tumour, n (%)**

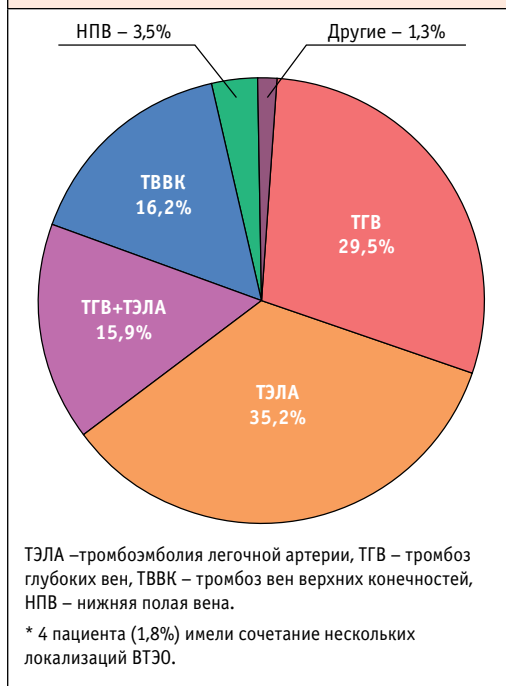


по 30.04 2020 г., медиана (Me) наблюдения за пациентами составила 270 дней (минимум 1 день, максимум 276 дней). У 227 пациентов течение основного заболевания осложнилось ВТЭО, объединившим тромбоз глубоких вен (ТГВ) и/или тромбоемболию легочной артерии (ТЭЛА), что составило 5,8% от общего числа проанализированных медицинских карт больных. В анализ включали пациентов, перенесших ВТЭО, подтвержденное специальными методами исследования: для ТГВ – ультразвуковое дуплексное ангиосканирование (УЗДАС) вен нижних конечностей, для ТЭЛА – мульти-спиральная компьютерная (МСКТ) ангиопульмонография легких.

**Результаты.** Клиническая характеристика пациентов представлена в *табл. 2*.

Как видно из данных, представленных в *табл. 2*, среди пациентов с активным раком и ВТЭО женщин было почти 60%, метастазы отмечались у 47,1% больных, у половины пациентов имело место хирургическое вмешательство по поводу онкозаболевания. Медиана Д-димера составила 2220 нг/мл, снижение гемоглобина менее 100 г/л отмечалось у 28,5% больных, тромбоцитоз более  $350 \times 10^9/\text{л}$  – у 13,5% пациентов, лейкоцитоз более  $11 \times 10^9/\text{л}$  – у каждого пятого пациента. Локализация злокачественных новообразований (ЗНО) представлена на *рис. 1*. Наиболее часто ВТЭО отмечались при опухолях желудочно-кишечного тракта – 32,2%, гинекологических опухолях – 13,7%, при раке легкого – 10,1%, мочеполовой системы – 8,4%, раке поджелудочной железы – 7,9%.

**РИСУНОК 2. Локализация венозных тромбозных осложнений, n = 227 (%)**  
**FIGURE 2. Sites of venous thromboembolic complications, n = 227 (%)**



Локализация ВТЭО представлена на рис. 2. Самым частым ВТЭО была ТЭЛА (35,5%), у 15,9% больных были зафиксированы одновременно ТГВ и ТЭЛА, изолированный ТГВ был обнаружен у 29,5% больных, тромбоз вен верхних конечностей – у 16,2%. Из редких локализаций ВТЭО следует отметить тромбоз нижней полой вены – у 3,5%. У четырех пациентов (1,8%) имелось сочетание нескольких локализаций ВТЭО.

Как уже упоминалось выше, хирургическое лечение опухоли было проведено у 117 (51,5% от общего числа пациентов с ВТЭО). Среди них у 24% ВТЭО развились до оперативных вмешательств. Обращает на себя внимание длительно сохраняющаяся высокая частота ВТЭО после операции: 18,8% – в первый месяц, 22,2% – в течение первого года и у 35% больных ВТЭО

возникли спустя один год после оперативного вмешательства.

Медикаментозную профилактику ВТЭО перед и после операции получали 19,6%. У всех пациентов, получавших профилактику парентеральными антикоагулянтами, венозные тромбозы развились в первый месяц после хирургического лечения опухоли. Из особенностей тромбопрофилактики следует отметить, что у 47,8% медикаментозная тромбопрофилактика НМГ была начата за 12 ч до операции и была продолжена в послеоперационном периоде. У половины пациентов медикаментозная профилактика ВТЭО проводилась только в послеоперационном периоде.

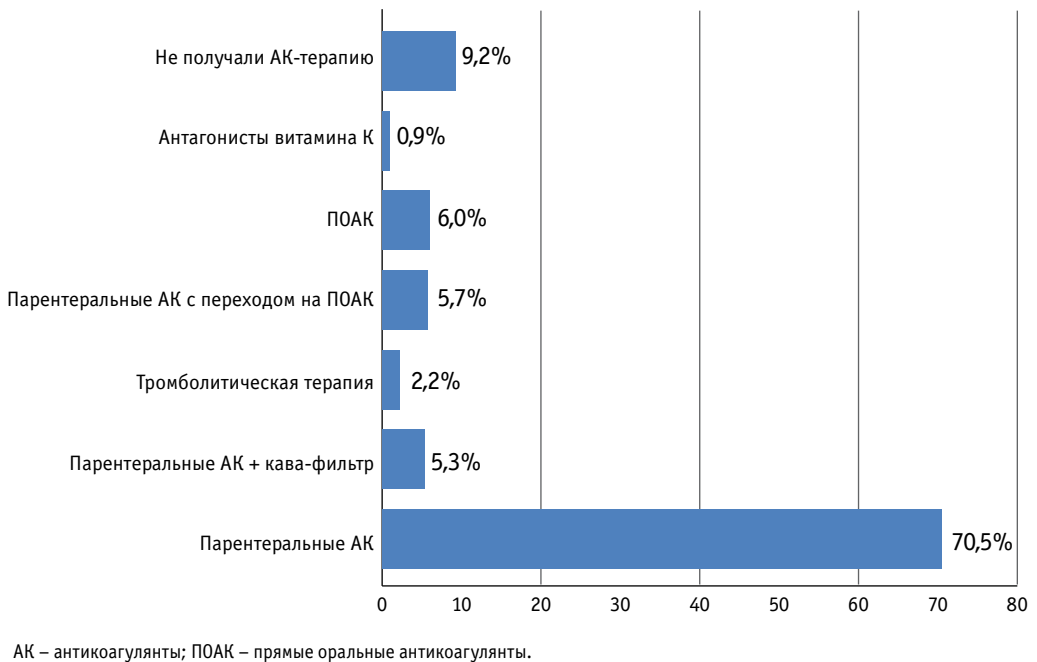
Лечение ВТЭО представлено на рис. 3. Большинству больных (70,5%) были назначены парентеральные антикоагулянты, у 5,3% на фоне введения парентеральных антикоагулянтов был имплантирован кава-фильтр, тромболитическая терапия проведена 2,2% больных, 5,7% – получали терапию парентеральными антикоагулянтами с переходом на прямые пероральные антикоагулянты (ПОАК), 6% получали только ПОАК и 0,88% – антагонисты витамина К, 9,2% анти тромботическую терапию не получали.

Непосредственно перед началом курса ХТ у всех пациентов с ВТЭО и активным раком мы подсчитали величину индекса Khorana, который используется для оценки риска ВТЭО у подобных больных. Как известно, сумма баллов  $\geq 3$  указывает на высокий риск ВТЭО. Подавляющее большинство наших пациентов – 176 (77,5%) с верифицированным ВТЭО соответствовало низкому и умеренному риску развития венозного тромбоза, а высокий риск венозного тромбоза по шкале Khorana определялся лишь у 22,5% пациентов.

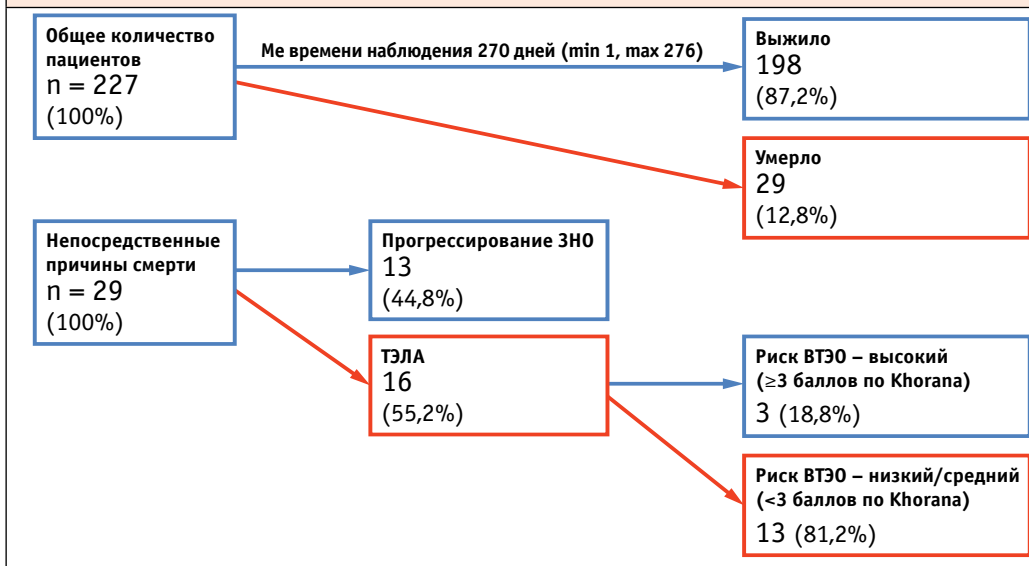
Уровень Д-димера был повышен у всех больных, Me Д-димера составила 3 120 нг/мл.

У 110 человек удалось установить время от начала ХТ до развития ВТЭО. У половины больных (n = 60; 54,5%) ВТЭО возникло в первые

**РИСУНОК 3. Лечение ВТЭО**  
**FIGURE 3. Treatment of VTEC**



**РИСУНОК 4. Исходы пациентов с ЗНО и ВТЭО**  
**FIGURE 4. Outcomes of patients with cancer and VTEC**



3 мес. В период с 3-го по 12-й мес. ХТ венозные тромбозы случились у 8 пациентов (7,2%), а 16 (14,5%) перенесли ВТЭО спустя 12 мес. от начала ХТ. У 1/4 больных (n = 26; 23,6%) ВТЭО явилось первым симптомом онкологического заболевания.

Из 227 пациентов с ВТЭО большинство (87,2%) пережили период наблюдения (медиана времени 270 дней). Умерли 29 (12,7%) пациентов, среди них непосредственной причиной смерти у 16 (55,2%) больных послужила ТЭЛА. Прогрессирование ЗНО стало причиной смерти оставшихся 13 (44,8%) больных. Следует отметить, что у большинства (81%) больных, умерших от ТЭЛА, риск ВТЭО по шкале Khorana не был высоким (< 3 баллов). Среди умерших от ТЭЛА сумма баллов по шкале Khorana  $\geq 3$  отмечалась всего у 3 больных (18,8%). Исходы представлены на рис. 4.

## ОБСУЖДЕНИЕ

По нашим данным, частота венозных тромбозов почти у 4 000 больных активным раком, получающих химиотерапию, составила 5,8%. Следует отметить, что в нашем случае речь идет о симптомном верифицированном венозном тромбозе. Некоторые авторы указывают на более частое обнаружение венозного тромбоза у больных активным раком<sup>1</sup>. Так, по данным статистики, в 2021 г. в США будет выявлено 1,9 млн новых случаев рака, у каждого пятого пациента разовьется ВТЭО, что составит 20% от всех случаев. В исследовании AVERT [7], посвященном профилактике ВТЭО у больных с ЗНО, получающих химиотерапию, частота ТГВ/ТЭЛА в группе плацебо составила 10,2%, а в исследовании CASSINI – 8,8% [8].

Рак-ассоциированные тромбозы в 4 раза увеличивают вероятность смерти пациентов с онкологическим заболеванием [9]. По данным

регистра GARFIELD-VTE [2], проанализировавшего судьбу почти 10 000 пациентов с недавно возникшим ВТЭО на протяжении трех лет наблюдения, установлено, что накопительная частота смерти за этот период составила 12%. Среди причин смерти почти половина (48,6%) пришлась на онкологические заболевания.

Как известно, не все опухоли одинаково тромбогенны. В нашем исследовании у больных с ВТЭО наиболее частой (32%) была локализация опухоли в желудочно-кишечном тракте. На втором месте по частоте были гинекологические опухоли (13,7%), рак легких был у 10%, поджелудочной железы – у 7,9%. Данные литературы по этому вопросу различаются, но в целом наши данные по наиболее тромбогенным ракам совпадают с большинством исследований [10–14]. В исследовании Khorana [15], в котором ретроспективно проанализирована когорта 63 453 больных США с диагностированным раком в период с 2004 по 2009 г., было показано, что ВТЭО имели место у 19,2% больных с раком поджелудочной железы, у 15,8% пациентов с раком желудка, у 13,9% больных с раком легких. Частота ВТЭО у пациентов с раком яичников составила 11%, с колоректальным раком – 10,6%, с раком мочевого пузыря – 8,2%. С другой стороны, данные регистра GARFIELD-VTE [16] свидетельствуют, что наиболее часто венозный тромбоз был у больных раком легкого (14,5%), на втором месте – колоректальный рак (11%), далее по локализации рака была молочная железа и гинекологические раки (10%). В наше исследование не вошли пациенты с ЗНО головного мозга, при которых часто встречаются ВТЭО [17], а также пациенты с онкогематологическими заболеваниями, что было связано с анализом медицинской документации пациентов, проходивших лечение только в МГ ОБ №62.

Наши данные показали, что половина (54,5%) всех венозных тромбозов клинически проявилась в первые три месяца химиотерапии, а у 1/4 больных венозный тромбоз оказался первым

<sup>1</sup> Cancer Facts and Statistics American Cancer Society. Cancer.org. Available at: <https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics.html>.

проявлением ЗНО. О наибольшем риске венозных тромбозом в дебюте онкозаболевания и в первые месяцы от начала химиотерапии сообщали и другие авторы [10, 18].

Наши данные подтверждают тот факт, что риск развития ВТЭО возрастает у пациентов, подвергшихся хирургическому лечению, т. к. у половины наших пациентов возникновению венозного тромбоза предшествовало хирургическое лечение. Похожие результаты были получены и в других исследованиях [10]. Следует отметить, что, по нашим данным, у половины больных, подвергшихся хирургическому лечению, высокий риск ВТЭО сохраняется как минимум в течение одного года после операции.

В отличие от других авторов [6, 13, 14, 17], мы не нашли взаимосвязи ВТЭО с возрастом, увеличением уровня тромбоцитов, лейкоцитов, снижением уровня гемоглобина, индексом массы тела. Большинство этих показателей входят в шкалу Khorana, предназначенную для оценки риска ВТЭО у онкологических больных. Возможно, что это связано с ретроспективным анализом медицинской документации и конкретной популяцией пациентов, включенных в исследование.

Большинство (70,5%) больных с диагностированным ВТЭО в нашем исследовании лечились парентеральными антикоагулянтами, что соответствует общепринятым рекомендациям. Прямые оральные антикоагулянты для лечения ВТЭО получали только 12,7% больных. С 2019 г. в европейском документе по диагностике и лечению ТЭЛА появилась рекомендация, касающаяся возможности назначения ПОАК (эдоксабана и ривароксабана) у данной категории больных [19]. Позже, после обнародования результатов исследования CARAVAGGIO в марте 2020 г. [20], перечень ПОАК для лечения рак-ассоциированного венозного тромбоза был расширен за счет апиксабана, который оказался не только эффективным, но и наиболее безопасным препаратом. В 2021 г. апиксабан, ривароксабан и

эдоксабан заняли свое место и в рекомендациях американского гематологического общества по лечению рак-ассоциированного тромбоза [21]. Основной проблемой медикаментозной профилактики венозных тромбозов являются кровотечения. При объединенном анализе больших кровотечений в двух вышеупомянутых исследованиях AVERT и CASSINI риск их развития у больных, получавших ривароксабан/апиксабан, оказался в два раза выше, чем в группе плацебо (ОР 1,96; 95%ДИ 0,88–4,35) [22].

В основе деления наших пациентов на группы высокого, низкого и среднего риска ВТЭО легла шкала Khorana [6], предназначенная для оценки риска ВТЭО у пациентов с активным раком, получающих химиотерапию. В этой шкале используются переменные, которые легко оценить и которые обычно учитывают перед началом химиотерапии. Согласно шкале Khorana маловероятно, что пациенты, отнесенные к группе низкого и среднего риска, выиграют от тромбопрофилактики. Но пациенты из группы высокого риска должны иметь преимущество в отношении ВТЭО. Так, они имеют почти 7%-ный риск развития ВТЭО при наблюдении в течение 2,5 мес. (2,7% в месяц). Этот риск сопоставим с риском развития ВТЭО у пациентов, госпитализированных по медицинским показаниям, для которых доказана и эффективность, и безопасность медикаментозной тромбопрофилактики [23]. Однако в нашем исследовании, проведенном на основе ретроспективного анализа медицинской документации, шкала Khorana оказалась несовершенной для предсказания риска ВТЭО (только 22,5% больных с верифицированным ВТЭО имели высокий тромботический риск, а 81% больных, умерших от ТЭЛА, имели низкий или средний риск ВТЭО). Среди возможных причин следует упомянуть обнаруженное нами отсутствие взаимосвязи ВТЭО с основными составляющими шкалы Khorana.

О несовершенстве шкалы Khorana указывали и другие авторы. Именно с этим связаны попытки

модифицировать ее диагностическую ценность за счет введения в нее таких показателей, как Д-димер, Р-селектин (шкала Vienna CATS) [24], или наиболее тромбогенных препаратов платины и гемцитабина, а для больных с миеломной болезнью – талидомида и леналидомида (шкала PROTECHT) [25]. Перспективным представляется дальнейший поиск новых лабораторных предикторов развития ВТЭО у онкологических больных с целью объективизации критериев отбора пациентов для первичной медикаментозной профилактики ВТЭО в период проведения ХТ.

### Ограничения исследования

Наше исследование представляет ретроспективный анализ историй болезни и амбулаторных карт, поэтому имеет ряд ограничений, связанных с возможностью анализа только медицинской документации. Кроме того, проведенный анализ представляет данные, полученные в крупной, но одной онкологической больнице, что явилось причиной отсутствия в нашем анализе больных с раком мозга и гемобластомами.

### Выводы

Ретроспективный анализ медицинской документации 227 пациентов с активным раком и ВТЭО, получавших ХТ в онкологической клинике г. Москвы в период с 2018 по 2020 г., показал, что чаще всего ВТЭО возникают у больных с раком желудочно-кишечного тракта (32,2%) и мочеполовой системы (22,1%).

Больным с рак-ассоциированным венозным тромбозом парентеральные антикоагулянты назначают в 70,5%, прямые оральные антикоагулянты – в 12,7%.

Наиболее опасными в отношении возникновения ВТЭО являются первые три месяца химиотерапии (половина всех ВТЭО возникли в этот период).

У каждого четвертого пациента венозный тромбоз явился первым проявлением онкозаболевания.

Шкала Khorana требует усовершенствования для предсказания риска ВТЭО у больных активным раком в реальной клинической практике.

Поступила / Received 11.11.2021

Поступила после рецензирования / Revised 29.11.2021

Принята в печать / Accepted 30.11.2021

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Khorana A., Connolly G. Assessing Risk of Venous Thromboembolism in the Patient With Cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27(29):4839–4847. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.22.3271>.
2. Weitz J.I., Haas S., Ageno W., Angchaisuksiri P., Bounameaux H., Nielsen J.D. et al. Global Anticoagulant Registry in the Field – Venous Thromboembolism (GARFIELD-VTE). *Thromb Haemost.* 2016;116(6):1172–1179. <https://doi.org/10.1160/TH16-04-0335>.
3. Панченко Е.П., Балахонова Т.В., Данилов Н.М., Комаров А.Л., Кропачева Е.С., Саидова М.А. и др. Диагностика и лечение тромбозов легочной артерии: клинические рекомендации Евразийской ассоциации кардиологов для практических врачей (2021). *Евразийский кардиологический журнал.* 2021;(1):44–77. <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2021-1-44-77>.  
Panchenko E.P., Balahonova T.V., Danilov N.M., Komarov A.L., Kropachyova E.S., Saidova M.A. et al. Diagnosis and management of pulmonary embolism Eurasian Association of Cardiology (EAC) clinical practice guidelines (2021). *EvrAzijskiy kardiologicheskiy zhurnal = Eurasian Heart Journal.* 2021;(1):44–77. (In Russ.) <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2021-1-44-77>.
4. Geerts W.H., Pineo G.F., Heit J.A., Bergqvist D., Lassen M.R., Colwell C.W., Ray J.G. Prevention of Venous Thromboembolism. *Chest.* 2004;126(3 Suppl.):338S–400S. [https://doi.org/10.1378/chest.126.3\\_suppl.338S](https://doi.org/10.1378/chest.126.3_suppl.338S).



5. Wagman L.D., Baird M.F., Bennett C.L., Bockenstedt P.L., Cataland S.R., Fanikos J. et al. Venous Thromboembolic Disease. *J Natl Compr Canc Netw*. 2006;4(9):838–869. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2006.0071>.
6. Khorana A., Kuderer N., Culakova E., Lyman G., Francis C. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood*. 2008;111(10):4902–4907. <https://doi.org/10.1182/blood-2007-10-116327>.
7. Carrier M., Abou-Nassar K., Mallick R., Tagalakis V., Shivakumar S., Schattner A., Kuruville P. et al. Apixaban to Prevent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer. *N Engl J Med*. 2019;380(8):711–719. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1814468>.
8. Khorana A.A., Soff G.A., Kakkar A.K., Vadhan-Raj S., Riess H., Wun T. et al. Rivaroxaban for Thromboprophylaxis in High-Risk Ambulatory Patients with Cancer. *N Engl J Med*. 2019;380(8):720–728. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1814630>.
9. Levitan N., Dowlati A., Remick S.C., Tahsildar H.I., Sivinski L.D., Beyth R., Rimm A.A. 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(5):285–291. <https://doi.org/10.1097/00005792-199909000-00001>.
10. Blom J.W., Doggen C.J., Osanto S., Rosendaal F.R. Malignancies, Prothrombotic Mutations, and the Risk of Venous Thrombosis. *JAMA*. 2005;293(6):715–722. <https://doi.org/10.1001/jama.293.6.715>.
11. Khorana A., Francis C., Culakova E., Lyman G. Risk factors for chemotherapy-associated venous thromboembolism in a prospective observational study. *Cancer*. 2005;104(12):2822–2829. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16284987/>.
12. Sallah S., Wan J.Y., Nguyen N.P. Venous Thrombosis in Patients with Solid Tumors: Determination of Frequency and Characteristics. *Thromb Haemost*. 2002;87(4):575–579. <https://doi.org/10.1055/S-0037-1613051>.
13. Chew H., Wun T., Harvey D., Zhou H., White R. Incidence of Venous Thromboembolism and Its Effect on Survival Among Patients With Common Cancers. *Arch Intern Med*. 2006;166(4):458–464. <https://doi.org/10.1001/archinte.166.4.458>.
14. Stein P., Beemath A., Meyers F., Skaf E., Sanchez J., Olson R. Incidence of Venous Thromboembolism in Patients Hospitalized with Cancer. *Am J Med*. 2006;119(1):60–68. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2005.06.058>.
15. Khorana A., Dalal M., Lin J., Connolly G. Incidence and predictors of venous thromboembolism (VTE) among ambulatory high-risk cancer patients undergoing chemotherapy in the United States. *Cancer*. 2012;119(3):648–655. <https://doi.org/10.1002/cncr.27772>.
16. Weitz J.I., Haas S., Ageno W., Goldhaber S.Z., Turpie A.G.G., Goto S. et al. Cancer associated thrombosis in everyday practice: perspectives from GARFIELD-VTE. *J Thromb Thrombolysis*. 2020;50(2):267–277. <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02180-x>.
17. Horsted F., West J., Grainge M.J. Risk of Venous Thromboembolism in Patients with Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS Med*. 2012;9(7):e1001275. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001275>.
18. Blom J.W., Vanderschoot J.P.M., Oostindier M.J., Osanto S., van der Meer F.J.M., Rosendaal F.R. Incidence of venous thrombosis in a large cohort of 66 329 cancer patients: results of a record linkage study. *J Thromb Haemost*. 2006;4(3):529–535. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2006.01804.x>.
19. Farge D., Frere C., Connors J.M., Ay C., Khorana A.A., Munoz A. et al. 2019 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *Lancet Oncol*. 2019;20(10):e566–e581. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30336-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30336-5).
20. Agnelli G., Becattini C., Meyer G., Muñoz A., Huisman M.V., Connors J.M. et al. Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Cancer. *N Engl J Med*. 2020;382(17):1599–1607. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1915103>.
21. Lyman G.H., Carrier M., Ay C., Di Nisio M., Hicks L.K., Khorana A.A. et al. American Society of Hematology 2021 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention and treatment in patients with cancer. *Blood Adv*. 2021;5(4):927–974. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020003442>.
22. Agnelli G. Direct Oral Anticoagulants for Thromboprophylaxis in Ambulatory Patients with Cancer. *N Engl J Med*. 2019;380(8):781–783. <https://doi.org/10.1056/NEJM1816060>.
23. Francis C. Clinical practice. Prophylaxis for Thromboembolism in Hospitalized Medical Patients. *N Engl J Med*. 2007;356(14):1438–1444. <https://doi.org/10.1056/NEJMc067264>.

24. Ay C., Dunkler D., Marosi C., Chiriac A.L., Vormittag R., Simanek R. et al. Prediction of venous thromboembolism in cancer patients. *Blood*. 2010;116(24):5377–5382. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-02-270116>.
25. Verso M., Agnelli G., Barni S., Gasparini G., LaBianca R. A modified Khorana risk assessment score for venous thromboembolism in cancer patients receiving chemotherapy: the Protecht score. *Intern Emerg Med*. 2012;7(3):291–292. <https://doi.org/10.1007/s11739-012-0784-y>.

**Информация об авторах:**

**Федоткина Юлия Александровна**, к.м.н., научный сотрудник отдела клинических проблем атеротромбоза, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии; 121552, Россия, Москва, 3-я Черепковская ул., д. 15а; [juliafedotkina@mail.ru](mailto:juliafedotkina@mail.ru)  
**Фролкова Ольга Олеговна**, заведующая отделом медицинской статистики, врач-кардиолог, Московская городская онкологическая больница №62; 143423, Россия, Московская область, Красногорский район, пос. Истра, д. 27, стр. 1–26; [olga.o.frolkova@yandex.ru](mailto:olga.o.frolkova@yandex.ru)

**Каннер Дмитрий Юрьевич**, к.м.н., главный врач, Московская городская онкологическая больница №62; 143423, Россия, Московская область, Красногорский район, пос. Истра, д. 27, стр. 1–26; [KannerDY@zdrav.mos.ru](mailto:KannerDY@zdrav.mos.ru)

**Калыгин Андрей Александрович**, заместитель главного врача по медицинской части, Московская городская онкологическая больница №62; 143423, Россия, Московская область, Красногорский район, пос. Истра, д. 27, стр. 1–26; [kalygin.onc@mail.ru](mailto:kalygin.onc@mail.ru)

**Панченко Елизавета Павловна**, д.м.н., профессор, руководитель отдела клинических проблем атеротромбоза, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии; 121552, Россия, Москва, 3-я Черепковская ул., д. 15а; [lizapanchenko@mail.ru](mailto:lizapanchenko@mail.ru)

**Information about the authors:**

**Julia A. Fedotkina**, Cand. Sci. (Med.), Researcher of the Department of Clinical Problems of Atherothrombosis, National Medical Research Center of Cardiology; 15a, 3<sup>rd</sup> Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia; [juliafedotkina@mail.ru](mailto:juliafedotkina@mail.ru)

**Olga O. Frolkova**, Head of the Department of Medical Statistics, Cardiologist, Moscow City Oncological Hospital No. 62; 27, Bldg. 1–26, Settlement Istra, Krasnogorsky District, Moscow Region, 143423, Russia; [olga.o.frolkova@yandex.ru](mailto:olga.o.frolkova@yandex.ru)

**Dmitry Yu. Kanner**, Cand. Sci. (Med.), Chief Medical Officer, Moscow City Oncological Hospital No. 62; 27, Bldg. 1–26, Settlement Istra, Krasnogorsky District, Moscow Region, 143423, Russia; [KannerDY@zdrav.mos.ru](mailto:KannerDY@zdrav.mos.ru)

**Andrey A. Kalygin**, Deputy Chief Medical Officer, Moscow City Oncological Hospital No. 62; 27, Bldg. 1–26, Settlement Istra, Krasnogorsky District, Moscow Region, 143423, Russia; [kalygin.onc@mail.ru](mailto:kalygin.onc@mail.ru)

**Elizaveta P. Panchenko**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Clinical Problems of Atherothrombosis, 15a, 3<sup>rd</sup> Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia; [lizapanchenko@mail.ru](mailto:lizapanchenko@mail.ru)

НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ  
РЫНКЕ РОССИИ  
С 1995 ГОДА



**РЕМЕДИУМ**  
ГРУППА



- Печатные издания для всех участников фармынка
- Интерактивные digital-проекты
- Комплексная рекламная поддержка клиентов
- Организация и проведение мероприятий (офлайн и онлайн)
- Разработка информационных материалов для коммуникационных программ
- Реализация AR и VR в обучающих и POS-материалах

**С нами вы успешнее!**

Тел.: 8 495 780 3425 • [remedium@remedium.ru](mailto:remedium@remedium.ru) • [remedium.ru](http://remedium.ru)



## Эффективность высокоинтенсивной терапии розувастатином для вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений у пациентов очень высокого риска

Т.Е. Колмакова<sup>✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0316-2940>, [kolmakova70@mail.ru](mailto:kolmakova70@mail.ru)

И.А. Алексеева, <https://orcid.org/0000-0001-9685-4569>, [iralex66@mail.ru](mailto:iralex66@mail.ru)

Н.А. Тмоян, <https://orcid.org/0000-0002-3617-9343>, [ntmoyan@gmail.com](mailto:ntmoyan@gmail.com)

М.В. Ежов, <https://orcid.org/0000-0002-1518-6552>, [marat\\_ezhov@mail.ru](mailto:marat_ezhov@mail.ru)

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

### Резюме

Согласно последним международным и российским рекомендациям по лечению дислипидемий, статины определены в качестве основной группы лекарственных препаратов, значимо снижающих уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) крови, эффективных для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и сердечно-сосудистых осложнений (ССО), позволяющих затормозить прогрессирование атеросклероза. Принцип «чем ниже ХС ЛНП, тем лучше» особенно актуален у категорий пациентов очень высокого и экстремального сердечно-сосудистого риска, в связи с чем для достижения целевых значений ХС ЛНП ( $\leq 1,4$  оптимально  $\leq 1,0$ ) у этой категории пациентов должна применяться высокоинтенсивная гиполипидемическая терапия. Наиболее эффективным представителем статинов остается розувастатин. Его применение позволяет добиваться целевых значений липидов на стартовой дозе лечения, способствует повышению приверженности к лечению, а также уменьшению частоты побочных эффектов, связанных с применением высоких доз других статинов. Кроме того, доказанной является способность розувастатина уменьшать объем атеросклеротической бляшки за счет снижения уровня провоспалительных цитокинов и С-реактивного белка, нормализации функции эндотелия, дезагрегантного действия, т. е. розувастатин, помимо мощного гиполипидемического воздействия, обладает противовоспалительным и антиишемическим эффектами. Также розувастатин может успешно применяться при наличии сопутствующей патологии, включая хроническую болезнь почек и хроническую сердечную недостаточность. Учитывая актуальность борьбы с пандемией COVID-19 (CoronaVirus Disease 2019), охватившей 220 стран, в связи с отсутствием эффективных этиотропных препаратов оценена возможность применения статинов, в т. ч. и розувастатина, для лечения коморбидных пациентов с COVID-19.

**Ключевые слова:** дислипидемия, холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП), розувастатин, очень высокий сердечно-сосудистый риск, экстремальный сердечно-сосудистый риск, COVID-19

**Для цитирования:** Колмакова Т.Е., Алексеева И.А., Тмоян Н.А., Ежов М.В. Эффективность высокоинтенсивной терапии розувастатином для вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений у пациентов очень высокого риска. *Атеротромбоз*. 2021;11(2):56–75. <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2021-11-2-56-75>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Efficiency of high-intensity therapy with rosuvastatin for secondary prevention of cardiovascular complications in patients with a very high risk

Tatyana E. Kolmakova<sup>✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0316-2940>, [kolmakova70@mail.ru](mailto:kolmakova70@mail.ru)

Irina A. Alekseeva, <https://orcid.org/0000-0001-9685-4569>, [iralex66@mail.ru](mailto:iralex66@mail.ru)

Narek A. Tmoyan, <https://orcid.org/0000-0002-3617-9343>, [ntmoyan@gmail.com](mailto:ntmoyan@gmail.com)

Marat V. Ezhov, <https://orcid.org/0000-0002-1518-6552>, [marat\\_ezhov@mail.ru](mailto:marat_ezhov@mail.ru)

National Medical Research Center of Cardiology; 15a, 3<sup>rd</sup> Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia

### Abstract

According to the latest international and Russian guidelines for the treatment of dyslipidemias, statins are defined as the main group of drugs that significantly reduce the level of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) effectively prevent atherosclerotic cardiovascular diseases (CVD) and complications and can slow down the progression of atherosclerosis. The principle “the lower LDL-C, the better” is especially relevant in categories of patients with very high and extreme cardiovascular risk, and therefore, in order to achieve target

LDL-C values ( $\leq 1.4$  is optimal  $\leq 1.0$ ) in this category of patients, high-intensity lipid-lowering therapy should be used. Rosuvastatin remains the most effective statin. Its use makes possible to achieve target lipid values at the starting dose of treatment, enhances adherence to treatment, and also reduces the frequency of side effects associated with the use of high doses of other statins. In addition, the proven ability of rosuvastatin to reduce the volume of atherosclerotic plaque, by reducing the level of pro-inflammatory cytokines and C-reactive protein, normalizing endothelial function, antiplatelet action, that is, rosuvastatin, in addition to its powerful lipid-lowering effect, has anti-inflammatory and anti-ischemic effects. Also, rosuvastatin can be successfully used in the presence of comorbidities, including chronic kidney disease and chronic heart failure. Taking into consideration the urgency of the fight against the COVID-19 pandemic (coronavirus Disease 2019), which covered 220 countries, due to the lack of effective etiotropic drugs, the possibility of using statins, including rosuvastatin, for the treatment of comorbid patients with COVID-19, was evaluated.

**Keywords:** dyslipidemia, low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), rosuvastatin, very high cardiovascular risk, extreme cardiovascular risk, COVID-19

**For citation:** Kolmakova T.E., Alekseeva I.A., Tmoyan N.A., Ezhov M.V. Efficiency of high-intensity therapy with rosuvastatin for secondary prevention of cardiovascular complications in patients with a very high risk. *Aterotromboz = Atherothrombosis*. 2021;11(2):56–75. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2021-11-2-56-75>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Заболевания сердечно-сосудистой системы широко распространены среди взрослого населения многих стран мира и, несмотря на существенный прогресс последних десятилетий в сфере диагностики и лечения кардиоваскулярной патологии, занимают лидирующее положение в общей статистике смертности. По оценкам экспертов Всемирной организации здравоохранения, ежегодно по этой причине погибает более 17 млн человек, что составляет около 30% всех случаев смерти<sup>1</sup>. В Российской Федерации, как и в большинстве стран мира (ССЗ) продолжают оставаться наиболее актуальной проблемой здравоохранения, являясь ведущей причиной смерти населения. Так, смертность в 2018 г. от болезней системы кровообращения (БСК) в РФ составила 47% (0,86 млн человек) от общей смертности. Наибольшее число смертельных случаев произошло из-за ишемической болезни сердца (ИБС) – 53% и цереброваскулярной болезни (ЦВБ) – 31% [1]. Необходимо отметить, что уровень сердечно-сосудистой смертности в РФ на протяжении последних 20 лет, по данным

Росстата, имел тенденцию к снижению. Так, максимальное его значение было зарегистрировано в 2003 г., 927 случаев на 100 000 населения, тогда как в 2018 г. он составил 583 случая на 100 000 населения. Однако этот показатель среди лиц трудоспособного возраста в 4,5 раза выше в РФ, чем в странах Европейского союза, что относит РФ к странам очень высокого сердечно-сосудистого риска (ССР) [1].

## НОВЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ VII ПЕРЕСМОТРА РЕКОМЕНДАЦИЙ НОА

Гиперлипидемия (ГЛП) и дислипидемия (ДЛП) являются ведущим фактором риска (ФР) развития и прогрессирования атеросклероза. Согласно специализированной шкале SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation), повышение уровня общего холестерина (ОХС) служит ФР развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО), наряду с такими факторами, как пол, возраст, курение, уровень систолического артериального давления [2]. В основе профилактики ССЗ лежат мероприятия, воздействующие на ФР, такие как низкая физическая активность, ожирение, липидные нарушения, повышенное артериальное давление, курение [3]. В процессе формирования атеросклеротической бляшки

<sup>1</sup> ВОЗ. Сердечно-сосудистые заболевания. Режим доступа: [https://www.who.int/cardiovascular\\_diseases/about\\_cvd/en/www](https://www.who.int/cardiovascular_diseases/about_cvd/en/www).

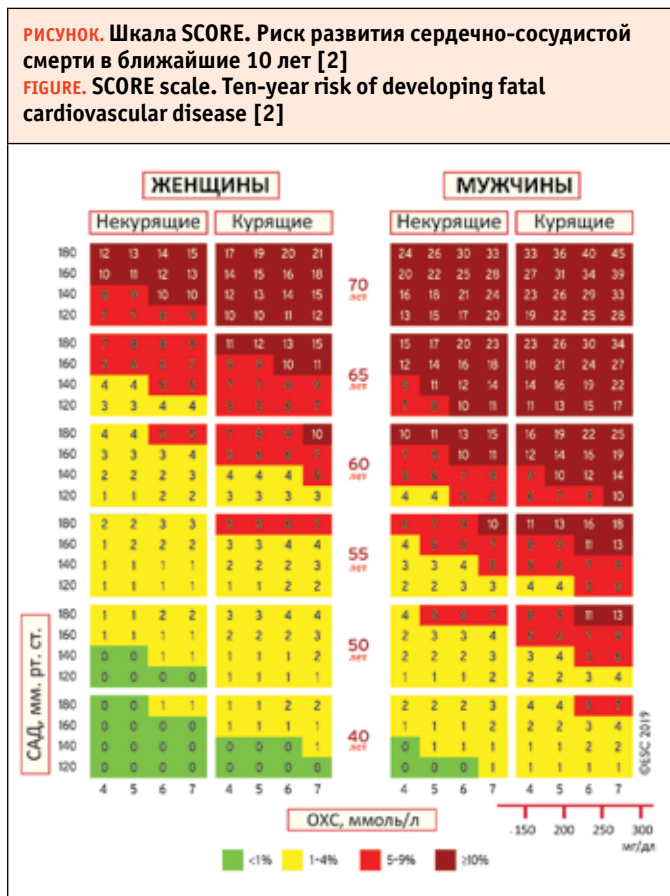
ключевая роль принадлежит холестерину липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП): чем выше его уровень, тем выше риск ССО. Доказано, что пропорциональное снижение риска ССЗ атеросклеротического генеза зависит от абсолютного снижения ХС ЛНП, при этом снижение на каждый ммоль/л соответствует уменьшению риска ССЗ примерно на 1/5 [2].

Так, под воздействием разных гиполипидемических средств, при снижении концентрации ХС ЛНП на каждый ммоль/л можно ожидать снижения относительного риска (ОР) появления ИБС на 21% (ОР 0,79; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,76–0,81): от 19% на терапии эзетимибом (ОР 0,81; 95% ДИ 0,73–0,89) и

21% на статинах (ОР 0,79; 95% ДИ 0,77–0,81) до 24% на фоне приема ингибиторов пропротеин конвертазы субтилизин/кексин типа 9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9)) [4].

Европейское общество кардиологов (ЕОК), Европейское общество атеросклероза (ЕОА) в клинических рекомендациях 2019 г., а Евразийская ассоциация кардиологов (ЕАК) и Российское национальное общество по изучению атеросклероза (НОА) в рекомендациях 2020 г., обобщая опыт эпидемиологических, генетических и интервенционных исследований по снижению уровня ХС ЛНП, избрали более радикальный подход к лечению ДЛП.

В рекомендациях ЕОК/ЕОА 2019 и ЕАК/НОА 2020 предлагаются новые целевые значения ХС ЛНП, по отношению к нему действует принцип «чем ниже, тем лучше», при этом отсутствует нижний порог, снижать рекомендуется вплоть до уровня 1 ммоль/л. В рекомендациях НОА 2020 г. пересмотрена шкала стратификации сердечно-сосудистого риска (ССР) в части, касающейся пациентов высокого и очень высокого риска, введено понятие категории экстремального риска, которое подразумевает сочетание атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (АССЗ), а именно ИБС, ишемического инсульта или транзиторного нарушения мозгового кровообращения, атеросклероза периферических артерий нижних конечностей и артерий другой локализации с сахарным диабетом (СД) 2-го типа и/или с семейной гиперхолестеринемией



(СГХС), а также возникновение двух и более ССО в течение двух лет у пациента с АССЗ, несмотря на оптимальную гиполипидемическую терапию и/или достигнутый уровень ХС ЛНП  $\leq 1,4$  ммоль/л (табл. 1) [2, 3].

Дополнены описания категорий высокого и очень высокого риска за счет указания степени стеноза и тяжести атеросклеротического

поражения периферических артерий. Так, наличие атеросклеротической бляшки (АСБ), суживающей просвет сосуда менее 50%, соответствует категории высокого ССР, а сужение просвета сосуда на 50% и более – категории очень высокого ССР [3]. Помимо этого, новым в рекомендациях является обозначение значимости определения уровня липопротеида (а) и использование

<b>ТАБЛИЦА 1. Категории сердечно-сосудистого риска с учетом экстремального риска и целевые уровни ХС ЛНП [3]</b>		
<b>TABLE 1. Extreme risk categories for cardiovascular diseases and the target LDL-C levels [3]</b>		
<b>Риск</b>	<b>Определение</b>	<b>ЦУ ХС ЛНП (ммоль/л)</b>
<b>Экстремальный</b>	- Сочетание АССЗ <sup>1</sup> с СД 2-го типа и/или СГХС или два сердечно-сосудистых осложнения в течение 2 лет <sup>2</sup> у пациента с АССЗ, несмотря на оптимальную гиполипидемическую терапию <sup>3</sup> и/или достигнутый уровень ХС ЛНП $\leq 1,4$ ммоль/л	$\leq 1,4$ оптимально $\leq 1,0$
<b>Очень высокий</b>	- Документированное ССЗ, клинически <sup>4</sup> или по результатам обследования <sup>5</sup> - СД + поражение органов-мишеней, + $\geq 3$ ФР, а также раннее начало СД 1 с длительностью > 20 лет - Выраженная ХБП с СКФ < 30 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> - Оценка риска по шкале SCORE $\geq 10\%$ - СГХС + ССЗ или ФР	$\leq 1,4$ и снижение $\geq 50\%$ от исходного
<b>Высокий</b>	- Значимо выраженный ФР – ОХС > 8 ммоль/л, и/или ХС ЛНП > 4,9 ммоль/л, и/или АД $\geq 180/110$ мм рт. ст. - СГХС без ФР - СД без поражения органов-мишеней - СД $\geq 10$ лет или с ФР - Умеренная ХБП с СКФ 30–59 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> - Оценка риска по шкале SCORE $\geq 5\%$ и 25–49%	$\leq 1,8$ и снижение $\geq 50\%$ от исходного
<b>Умеренный</b>	- Молодые пациенты (СД 1-го типа моложе 35, СД 2-го типа моложе 50 лет) с длительностью СД < 10 лет без поражения органов-мишеней и ФР - Оценка риска по шкале SCORE $\geq 1\%$ и < 5%	$\leq 2,6$
<b>Низкий</b>	- Оценка риска по шкале SCORE < 1%	$\leq 3,0$

**Примечание:** ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ЦУ – целевой уровень, СД – сахарный диабет, СГХС – семейная гиперхолестеринемия, АССЗ – атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания, ССО – сердечно-сосудистые осложнения, ОКС – острый коронарный синдром, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, КШ – коронарное шунтирование, ТИА – транзиторная ишемическая атака, АСБ – атеросклеротическая бляшка, КАГ – коронарная ангиография, КТ – компьютерная томография, СД 1(2) – сахарный диабет 1(2) типа, ФР – фактор риска, ОХС – общий холестерин, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, SCORE – системная оценка коронарного риска (Systemic Coronary Risk Evaluation).

<sup>1</sup> ИБС: стенокардия напряжения 3–4 ФК, нестабильная стенокардия, перенесенный инфаркт миокарда, ишемический инсульт, ЧКВ, операция КШ, ангиопластика сонных артерий или артерий нижних конечностей, каротидная эндартерэктомия, подвздошно-бедренное, бедренно-подколенное шунтирование.

<sup>2</sup> Инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, перемежающаяся хромота, транзиторная ишемическая атака/ишемический инсульт.

<sup>3</sup> Назначение статинов в максимально переносимых дозах в сочетании с эзетимибом.

<sup>4</sup> Перенесенный ОКС, стабильная стенокардия, ЧКВ, КШ или другие операции на артериях, инсульт/ТИА, поражения периферических артерий.

<sup>5</sup> Значимая АСБ по данным КАГ/КТ (стеноз  $\geq 50\%$  в двух коронарных артериях) или дуплексное сканирование сонных артерий (стеноз(ы) > 50%).

для вторичной профилактики атеросклероза нового класса препаратов – ингибиторов PCSK9 [3]. Учитывая высокую распространенность ДЛП в РФ, эксперты указывают на необходимость проведения универсального (массового) скрининга липидов (холестерина, триглицеридов) по достижении взрослого возраста, а также прицельного – у детей с отягощенным семейным анамнезом по АССЗ с целью ранней (примордиальной) профилактики ССО [3].

### **ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ РОЗУВАСТАТИНА**

Согласно международным и российским рекомендациям, основной группой лекарственных препаратов для лечения ДЛП, значительно снижающих уровень ХС ЛНП крови, остаются ингибиторы фермента β-гидрокси-β-метилглутарилкоэнзим-А-редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы) – статины. Механизм действия статинов направлен на уменьшение синтеза холестерина в печени за счет конкурентного угнетения фермента ГМГ-КоА-редуктазы. Уменьшение внутриклеточного холестерина способствует увеличению экспрессии рецепторов ЛНП на поверхности гепатоцитов, что приводит к повышению захвата ЛНП из крови и уменьшению концентрации в плазме ЛНП и других апоВ-содержащих липопротеинов, включая частицы, богатые триглицеридами (ТГ). Степень снижения ХС ЛНП является дозозависимой и варьирует между различными статинами. Это отражается в необходимости применения разных режимов дозирования статинов для достижения сходного терапевтического эффекта. Несмотря на появление новых эффективных классов гиполипидемических препаратов, в частности ингибиторов PCSK9, именно статины остаются «краеугольным камнем» первичной и вторичной профилактики ССЗ и ССО, позволяя предотвратить прогрессирование атеросклероза. Эффективность и безопасность статинов имеют под собой значительную доказательную базу, что продемонстрировано в

исследованиях 4S, HPS, LIPID, CARE, WOSCOPS, ASCOT-LLA, REVERSAL, PROVE IT-TIMI 22, TNT, JUPITER. Терапия статинами позволяет снизить уровень ХС ЛНП в среднем на 20–60%, ТГ – на 8–15%, повысить уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) – на 5–15% [2, 3]. Длительное применение статинов уменьшает частоту летальных исходов ИБС и ССО на 25–40%, что также было показано в ряде многоцентровых международных исследований [2–5]. Розувастатин относится к четвертому поколению статинов, обладает максимальной ингибирующей активностью в отношении ГМГ-КоА-редуктазы и наиболее выраженным гиполипидемическим эффектом. Преимуществом розувастатина является его высокая гиполипидемическая эффективность уже в начальной суточной дозе (10 мг/сут), которая возрастает с повышением дозы до максимальной (40 мг/сут). Установлено, что в дозе 10 мг/сут розувастатин снижает уровень ХС ЛНП на 42–52% от исходного уровня и на 63% – при назначении максимальной разрешенной дозы (40 мг/сут), т. е. розувастатин в начальной суточной дозе 10 мг оказался на 3–4% более эффективным в снижении ХС ЛНП, чем другой мощный и широкоприменяемый статин аторвастатин в дозе 20 мг/сут. Выраженный гиполипидемический эффект розувастатина связан с очень продолжительным периодом его полувыведения – 19 ч, что позволяет розувастатину наиболее длительно блокировать активность фермента ГМГ-КоА-редуктазы. Способность повышать содержание ХС ЛВП путем активации синтеза аполипопротеина А на 5–15% в зависимости от дозы также принципиально отличает розувастатин от других представителей этого класса [2–7]. Исследования эффективности розувастатина у пациентов с гиперхолестеринемией (ГХС) и различной степенью ССР, проведенные в рамках единой программы GALAXY, продемонстрировали более высокую гиполипидемическую эффективность розувастатина по сравнению с



другими статинами: в исследованиях ARIANE, ARIES, DISCOVERY Alpha – по сравнению с аторвастатином и в исследовании SOLAR – по сравнению с симвастатином. Исследования STELLAR, MERCURY-I и MERCURY-II доказали более значимую эффективность различных доз (10–40 мг) розувастатина по сравнению с аналогичными дозами аторвастатина, симвастатина, правастатина [7]. Метаанализ данных 32 258 пациентов, включенных в 37 рандомизированных исследований, сравнивающих липидснижающие эффекты статинов, объединенных в базе VOYAGER (An individual patient data meta-analysis Of statin therapy in At risk Groups: Effects of Rosuvastatin, atorvastatin and simvastatin), показал несомненное преимущество розувастатина в сравнении с аторвастатином и симвастатином в снижении ХС ЛНП до целевых значений у значительной когорты пациентов высокого риска, а также при парных сравнениях различных дозировок (10, 20, 40 мг) розувастатина, аторвастатина и симвастатина (табл. 2) [7, 8].

Необходимо отметить, что розувастатин имеет наилучший профиль безопасности среди традиционных, широкоупотребляемых статинов, он подвергается минимальному метаболизму в печени [9]. Розувастатин существенно менее липофилен, чем другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы [10]. Розувастатин в меньшей степени подавляет синтез холестерина (ХС) в миоцитах скелетных мышц, чем липофильные статины (аторвастатин, симвастатин), т. к. менее интенсивно проникает внутрь клетки через ее мембрану путем пассивной диффузии и более активно, чем другие статины, связывается с белком-транспортером ОАТР-С, доставляющим его в печень. Таким образом, розувастатин имеет меньший потенциал патологического влияния на мышцы, поэтому по данным длительных клинических исследований количество новых случаев миопатии и рабдомиолиза на фоне его применения составляли < 0,1% и < 0,01% соответственно. Частота нежелательных эффектов

**ТАБЛИЦА 2. Средний процент ( $M \pm SD$ ) снижения уровня ХС ЛНП на фоне приема разных доз статинов (данные исследования VOYAGER [8])**  
**TABLE 2. The mean ( $M \pm SD$ ) LDL-C level reduction rate while taking different doses of statins (VOYAGER trial data [8])**

Статин/дозы, мг	Число пациентов	Среднее снижение ХС ЛНП ( $\pm SD$ )
<b>Аторвастатин</b>		
10	7 804	-35,7% (16,0)
20	3 896	-43,1% (14,5)
40	1 324	-47,9% (13,8)
80	2 070	-49,2% (17,3)
<b>Розувастатин</b>		
5	5 668	-41,4% (12,8)
10	11 650	-43,5% (17,9)
20	3 551	-49,4% (17,5)
40	2 981	-55,5% (14,8)
<b>Симвастатин</b>		
10	165	-28,4% (13,8)
20	2 923	-33,5% (15,8)
40	542	-40,3% (13,0)

**Примечание:** ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, М – среднее значение, SD – стандартное отклонение.

розувастатина, включая обратимое, преходящее, дозозависимое повышение активности печеночных трансаминаз, не превышает такую у иных статинов [9, 10].

### **ВЫСОКОИНТЕНСИВНАЯ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ СТАТИНАМИ С ЦЕЛЬЮ ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ССО У ПАЦИЕНТОВ КАТЕГОРИИ ОЧЕНЬ ВЫСОКОГО/ЭКСТРЕМАЛЬНОГО ССО**

Для всех пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС), ИМ, подвергающихся чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ) или реконструктивным операциям на пораженных

атеросклерозом коронарных, сонных и периферических артериях нижних конечностей, перенесших транзиторную ишемическую атаку или ишемический инсульт, с разными формами ИБС (стенокардия прогрессирующая, тяжелых функциональных классов, сочетающаяся с СД), т. е. входящих в группу очень высокого/экстремального ССР, в современных рекомендациях определена новая тактика назначения гиполипидемической терапии: в высокоинтенсивном режиме (режиме высоких доз) с применением активных статинов: розувастатин 20–40 мг или аторвастатин 40–80 мг с целью достижения более низких значений ХС ЛНП ( $\leq 1,4$  оптимально  $\leq 1,0$ ). В случае недостижения цели через 4–6 нед. к терапии максимально эффективной дозой статина необходимо присоединить эзетимиб. Еще через 4–6 нед., если цель не

достигнута, рекомендуется использование комбинации статина и эзетимиба с ингибитором PCSK9 (табл. 3) [2, 3].

Высокоинтенсивная терапия определяется как доза статина, которая в среднем приводит к снижению уровня ХС ЛНП на  $\geq 50\%$  в отличие от терапии умеренной интенсивности (доза, на фоне которой ожидается снижение уровня ХС ЛНП на 30–50%). На фоне применения одной и той же дозы препарата возможны значительные индивидуальные колебания степени снижения ХС ЛНП [2, 3].

Впервые положительные результаты высокоинтенсивной терапии статинами у пациентов максимального ССР были продемонстрированы в двух крупных рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) MIRACL [12] и PROVE IT-TIMI 22 [12]. Так, в исследовании MIRACL (Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering Substudy) у 3 086 пациентов с нестабильной стенокардией (НС) и не Q-инфарктом миокарда быстрое, за 16 нед., достижение уровня ХС ЛНП 1,9 ммоль/л на максимальной дозе статина обеспечило значительное снижение риска рецидива симптоматической ишемии миокарда, требующей повторной госпитализации, по сравнению с плацебо (6,2% против 8,4% ОР 0,74; 95% ДИ 0,57–0,95; pp = 0,02) [11].

Последующее РКИ PROVE IT-TIMI 22 (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy) у больных с ОКС подтвердило преимущество применения статина в максимальной дозе (аторвастатин 80 мг) перед тактикой его назначения в умеренной дозе (правастатин 40 мг). В исследование были включены 4 162 пациента, первичной конечной точкой считалась смерть от любой причины, ИМ, нестабильная стенокардия, требующая повторной госпитализации, реваскуляризации и инсульт. Наблюдение длилось в среднем 24 мес. Высокоинтенсивная статинотерапия обеспечила снижение ХС ЛНП до 1,6 ммоль/л, что привело к дополнительному снижению на 16% основных ССО, включая

**ТАБЛИЦА 3. Евразийская ассоциация кардиологов/Национальное общество по изучению атеросклероза (НОА) 2020 [3]**  
**TABLE 3. Eurasian Association of Cardiology / Russian National Atherosclerosis Society (RNAS) 2020 [3]**

Рекомендации	Класс	Уровень
Всем пациентам с ОКС без каких-либо противопоказаний или определенной истории непереносимости рекомендуется начинать или продолжать терапию высокими дозами статинов как можно раньше независимо от исходных значений ХС ЛНП	I	A
Если цель не достигается через 4–6 нед. при максимально переносимой дозе статина, рекомендуется комбинация с эзетимибом	I	B
Если цель не достигается через 4–6 нед. при максимально переносимой дозе статина и эзетимиба, рекомендуется комбинация с ингибитором PCSK9	I	B

**Примечание:** ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ОКС – острый коронарный синдром, PCSK9 – pro-protein convertase subtilisin/kexin type 9.

смерть [12]. Дальнейший субанализ результатов исследования показал, что для пациентов с ОКС, относящихся к категории максимального ССР, снижение ХС ЛНП до уровня 1,0 ммоль/л и менее имеет явные преимущества [13].

Известный метаанализ СТТ 2010 г. (Cholesterol Treatment Trialists) РКИ со статинами продемонстрировал снижение риска развития основных ССО на 15% (95% ДИ 11–18,  $p < 0,0001$ ) у пациентов, получавших высокоинтенсивную терапию статинами, в т. ч. снижение смерти от ИБС или нефатального ИМ на 13% (95% ДИ 7–19,  $p < 0,0001$ ), необходимость коронарной реваскуляризации – на 19% (95% ДИ 15–24,  $p < 0,0001$ ) и ишемического инсульта – на 16% (95% ДИ 5–26,  $pp = 0,005$ ). Дополнительное снижения уровня ХС ЛНП при использовании высокой дозы статина в течение года, по сравнению с терапией средней дозой, составило 0,51 ммоль/л [9].

Последующий метаанализ 2014 г., объединивший исследования со статинами, наглядно показал, что в когорте пациентов, где было достигнуто снижение ХС ЛНП  $< 1,3$  ммоль/л, риск основных ССО уменьшился на 56%, коронарных событий – на 53%, церебральных – на 64% по сравнению с пациентами, уровень ХС ЛНП которых находился в диапазоне 1,29–1,94 ммоль/л (среднее значение 1,6 ммоль/л) [14]. Результат терапии статинами в высоких дозах у больных с ОКС, вероятно, во многом связан не только с их основным гиполипидемическим действием, но и с плейотропным противовоспалительным эффектом. Так, в исследовании PROVE IT аторвастатин в дозе 80 мг, по сравнению с правастатином 40 мг, в большей степени снижал уровень не только ХС ЛНП, но и С-реактивного белка (СРБ), что в итоге сопровождалось более выраженным снижением риска развития ССО [15].

В метаанализе 13 рандомизированных исследований с участием 3 341 пациента было показано, что предварительная терапия высокими дозами статинов у пациентов, ранее их не получавших, либо применение высокой дозы статинов

у пациентов, получающих постоянную терапию статинами, демонстрирует уменьшение частоты перипроцедурного ИМ и улучшение исходов в 30-дневный срок после ЧКВ [16].

### **ПРИМЕНЕНИЕ РОЗУВАСТАТИНА ДЛЯ ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ССО У БОЛЬНЫХ С ОКС**

У пациентов с ОКС эффективность розувастатина была продемонстрирована в рамках ряда РКИ. Так, в исследовании LUNAR (The Limiting Undertreatment of Lipids in Acute Coronary Syndrome with Rosuvastatin study) 825 пациентов с ИБС, госпитализированных по поводу ОКС в течение 48 ч с момента появления первых симптомов, были разделены на группы, получавшие розувастатин 20 мг, розувастатин 40 мг и аторвастатин 80 мг в сутки в течение 12 нед. Эффективность 40 мг розувастатина в снижении уровня ХС ЛНП превышала таковую при приеме 80 мг аторвастатина. Через 12 нед. снижение ХС ЛНП составило 46,8 и 42,7% соответственно ( $p = 0,02$ ) [17]. Повышение концентрации ХС ЛВП и его апопротеина А1 также было достоверно большим на 40 мг розувастатина (на 11,9 и 10,1% соответственно), чем на 80 мг аторвастатина (5,6 и 4,2%, сравнение между группами,  $p < 0,001$ ). Эффективность 20 мг розувастатина в снижении ХС ЛНП была сопоставима с 80 мг аторвастатина, но при этом доза 20 мг розувастатина в большей степени увеличивала концентрацию антиатерогенного ХС ЛВП (на 9,7%,  $p < 0,01$ ) и апопротеина А1 (на 10,3%,  $p < 0,01$ ) [18]. В исследовании SPACE ROCKET (Secondary Prevention of Acute Coronary Events–Reduction of Cholesterol to Key European Targets Trial) у пациентов, перенесших ИМ, проводилась сравнительная оценка эффективности розувастатина и симвастатина на показатели липидного обмена. Розувастатин в суточной дозе 10 мг в большей степени снижал ХС ЛНП и ТГ, на фоне его приема чаще достигались целевые значения ХС ЛНП по сравнению с симвастатином в дозе 40 мг/сут [19, 20].

В исследовании CENTAURUS (Comparison of the Effects Noted in the ApoB/ApoA-I ratio Using Rosuvastatin and atorvastatin in patients with acute coronary Syndrome) было показано, что у пациентов с ОКС терапия розувастатином в дозе 20 мг/сут и аторвастатином в дозе 80 мг/сут через 3 мес. в одинаковой степени снижает соотношение ApoB/ApoA-I, являющееся критерием неблагоприятного прогноза в отношении развития ИМ [21].

В ряде исследований получены данные о положительном влиянии высокой нагрузочной дозы розувастатина перед коронарным вмешательством у больных с ОКС. Было выяснено, что такой подход позволяет снизить частоту осложнений, связанных как с заболеванием, так и с процедурой. Так, в рандомизированном исследовании у 445 пациентов с ОКС без подъема сегмента ST прием 40 мг розувастатина за 16 ч до чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) приводил к снижению риска ИМ, ассоциированного с вмешательством, на 53%, а также к снижению риска основных ССО к 30-му дню на 63%. Через год разница в числе осложнений между пациентами контрольной группы и группы с розувастатином сохранялась [22].

Похожие результаты, демонстрирующие кардиопротективное действие высокой нагрузочной дозы розувастатина перед ЧКВ у пациентов с ОКС, получены в исследовании, включившем 153 больных, которым был назначен розувастатин в дозе 40 мг/сут. По сравнению с группой контроля (n = 146) высокая доза розувастатина эффективно уменьшала перипроцедурный ИМ. Повышение уровня МВ фракции креатинкиназы и тропонина I после ЧКВ в группе, получавшей розувастатин, отмечалось достоверно реже, чем в контрольной группе (0,7% против 11,0%,  $p < 0,001$  и 10,5% против 39,0%,  $p < 0,001$  соответственно) [23]. Полагают, что эти благоприятные эффекты розувастатина связаны с подавлением воспалительной реакции, ассоциированной с вмешательством. Метаанализ 11 исследований,

проведенных в Китае, включивших 802 пациента с ОКС и ЧКВ, показал, что высокоинтенсивная терапия розувастатином привела к значительно более выраженному снижению уровня ХС ЛНП, высокочувствительного СРБ (вч-СРБ) и повышению уровня ХС ЛВП как через 24 и 48 ч после ЧКВ, так и через 30 дней после ЧКВ [24].

В работе J. Guo 2017 г. изучалось влияние различных доз розувастатина на ремоделирование левого желудочка (ЛЖ) у пациентов с ОКС после имплантации стента. Было показано, что через три месяца после экстренного ЧКВ высокая доза розувастатина (40мг/сут) может замедлить ремоделирование ЛЖ, улучшить систолическую функцию ЛЖ, снизить частоту повторных коронарных событий [25].

Кроме гиполипидемического воздействия, в ряде работ отмечено, что розувастатин также эффективен в снижении риска контраст-индуцированной нефропатии после коронарной ангиографии или ЧКВ у больных с ОКС. Так, в исследовании PRATO-ACS (Protective effect of Rosuvastatin and Antiplatelet Therapy on Contrast-Induced Nephropathy and Myocardial Damage in Patients With Acute Coronary Syndrome Undergoing Coronary Intervention) продемонстрировано, что высокие дозы розувастатина, назначаемые при поступлении, оказывают более эффективную защиту почек у пациентов ОКС с более высокими исходными уровнями вч-СРБ, что приводит к лучшим краткосрочным и среднесрочным клиническим результатам [26].

Таким образом, опираясь на обширную доказательную базу о несомненном положительном эффекте интенсивной терапии статинами при ОКС, в частности высокими дозами розувастатина, эта терапия должна назначаться по принципу «чем раньше, тем лучше», но даже если статины не были назначены в острую стадию ОКС, то их необходимо назначить до выписки пациента из стационара. Такой подход существенно повышает приверженность пациентов к последующей длительной терапии статинами [3].

## ВЛИЯНИЕ РОЗУВАСТАТИНА НА ОБРАТНОЕ РАЗВИТИЕ АТЕРОСКЛЕРОЗА

Известно, что именно фиброатероматозные бляшки, характеризующиеся большим липидным ядром и тонкой фиброзной покрышкой, чаще склонны к разрыву и являются причиной развития ОКС. Кроме того, в дестабилизации и разрыве атеросклеротической бляшки значительна роль дисфункции эндотелия [27]. Учитывая выраженное гиполипидемическое действие статинов, наличие плейотропного, противовоспалительного, антиоксидантного и антитромботического эффектов вследствие уменьшения ими концентрации фибриногена, ингибитора активатора плазминогена-1, снижения вязкости крови, уменьшения содержания холестерина в фосфолипидах мембран тромбоцитов, были проведены исследования, оценивающие влияние статинов на функциональное состояние эндотелия и течение атеросклеротического процесса [27]. Исследования с использованием методов визуализации, такие как дуплексное сканирование артерий, ангиография, внутрисосудистое ультразвуковое исследование (ВСУЗИ), магнитно-резонансная томография у пациентов, принимавших статины, показали динамику изменения атеромы в зависимости от снижения уровня ХС ЛНП. Установлено, что стабилизация атеромы в коронарных артериях (КА) происходит уже при достижении уровня ХС ЛНП < 1,8 ммоль/л [28].

Преимущества высокоинтенсивной гиполипидемической терапии в приостановлении развития атеромы в КА были доказаны в исследовании REVERSAL (Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering). Высокие дозы статинов в сравнении со средними дозами через 18 мес. лечения значимо снижали уровни ХС ЛНП и СРБ; проведенный регрессивный анализ показал, что на каждые 10% снижения уровня ХС ЛНП атерома уменьшалась в объеме на 1% [29]. Значимое влияние розувастина

на состояние сосудистой стенки установлено еще в рамках исследований программы GALAXY.

В исследовании ASTEROID (A Study to Evaluate the Effect of Rosuvastatin on Intravascular Ultrasound-Derived Coronary Atheroma Burden) с использованием ВСУЗИ прием высокой дозы розувастина 40 мг/сут в течение 24 мес. привел к регрессу коронарной атеромы. Произошло уменьшение относительного объема атероматозных бляшек в коронарной артерии в среднем на 0,79%, в месте наибольшего сужения КА – на 9,1%, а нормализованного общего объема атероматозных бляшек – на 6,8% ( $p < 0,001$  для всех трех показателей).

В исследовании SATURN (Study of Coronary Atheroma by Intravascular Ultrasound: Effect of Rosuvastatin versus Atorvastatin) было включено 1 039 пациентов с верифицированной ИБС, в равных долях рандомизированных в группы терапии аторвастатином в дозе 80 мг/сут и розувастином 40 мг/сут. С помощью ВСУЗИ оценивали объем коронарной атеромы в процентах до и через 104 нед. терапии. На фоне приема розувастина достигнуто более значимое снижение ХС ЛНП по сравнению с аторвастатином – 1,62 ммоль/л и 1,82 ммоль/л и повышение ХС ЛВП – 1,30 ммоль/л и 1,26 ммоль/л соответственно. Объем коронарной атеромы в большей степени снизился в группе розувастина – на 1,22%, чем в группе аторвастина, – на 0,99%, хотя разница не достигла статистической значимости. Однако при анализе изменения общего объема атеромы по сравнению с исходной было выявлено достоверное преимущество розувастина перед аторвастатином, общий нормализационный объем атеромы у розувастина составил 6,39 мм<sup>3</sup> по сравнению с аторвастатином 4,42 мм<sup>3</sup>. Регресс атеромы при высокоинтенсивной терапии достигнут у 68,5% пациентов в группе розувастина и 63,2% – в группе аторвастина [27].

В исследовании YELLOW (reduction in Yellow Plaque by Aggressive Lipid-Lowering Therapy)

высокоинтенсивная терапия розувастатином 40 мг/сут на протяжении 7 нед. привела к регрессу атеромы за счет снижения индекса некротического ядра, т. е. уменьшения липидного содержимого атеромы [30]. Ряд авторов с помощью интракоронарного ВСУЗИ подтвердили регресс атеросклеротических поражений коронарного русла на фоне терапии розувастатином в суточной дозе 20 мг через 12 мес. от начала лечения [31].

В исследовании METEOR (Measuring Effects on intima media Thickness: an Evaluation Of Rosuvastatin) на протяжении 2 лет по данным ультразвукового исследования оценивалось влияние розувастатина в дозе 40 мг/сут на течение атеросклероза в сонных артериях у пациентов с низким ССР по Фрамингемской шкале, умеренно повышенным уровнем ХС ЛНП и наличием субклинического атеросклероза сонных артерий (толщина комплекса интима-медиа (ТКИМ) – 1,2–3,5 мм) [32]. Было включено 984 пациента, в результате лечения розувастатином наблюдалось уменьшение максимальной ТКИМ, измеряемой суммарно в 12 сегментах сонных артерий, на 0,0014 мм в год, а в группе плацебо – увеличение на 0,0131 мм в год ( $p < 0,001$ ), что указывало на статистически значимое замедление прогрессирования атеросклеротического процесса. Результаты исследования METEOR свидетельствуют о том, что активное использование розувастатина на стадии формирования атеросклеротической бляшки может способствовать снижению частоты развития высокого риска ССЗ в будущем [32].

В исследовании ORION (Outcome of Rosuvastatin treatment on carotid artery atheroma: a magnetic resonance Imaging Observation) состояние каротидной атеромы у пациентов с ГХС, получавших розувастатин в дозе от 5 до 40 мг/сут, оценивалось исходно и через 24 мес. терапии с помощью ультразвукового исследования и магнитно-резонансной томографии. Уровень ХС ЛНП был значительно снижен по сравнению с исходным

уровнем как в группах с низкой, так и с высокой дозой розувастатина (38,2 и 59,9% соответственно, обе группы  $p < 0,001$ ). Через 24 мес. был выявлен регресс атеромы за счет снижения индекса некротического ядра. Кроме того, в исследовании зарегистрировано уменьшение более чем на 40% числа нестабильных бляшек в сонных артериях. Таким образом, розувастатин, оказывая положительный эффект на объем, плотность бляшек и их состав, – единственный из статинов имеет значительную доказательную базу своего влияния на обратное развитие атеросклероза [33].

### **ПРИМЕНЕНИЕ РОЗУВАСТАТИНА У ПОЖИЛЫХ И КОМОРБИДНЫХ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК**

Возможность применения розувастатина и его эффективность у коморбидных пациентов с сопутствующей патологией, такой как ХСН и ХБП, изучалась в исследованиях CORONA, GISSI-HF, AURORA. Исследование CORONA (Controlled Rosuvastatin Multinational Study in Heart Failure) включало 5 тыс. больных пожилого возраста, причем 41% составили пациенты старше 75 лет, с сердечной недостаточностью II–IV класса NYHA ишемической этиологии с фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) не более 40%, не нуждающиеся в назначении препаратов, снижающих холестерин. Исследование продолжалось 33 мес. Розувастатин 10 мг/сут получали 2 285 пациентов, плацебо – 2 289 пациентов. Было выявлено отсутствие значимых различий между группами в сердечно-сосудистой смертности и частоте коронарных событий, однако в группе розувастатина, по сравнению с группой плацебо, зарегистрировано значительно меньшее количество госпитализаций по любой причине (35,6% против 38% пациентов;  $pp = 0,09$ ), меньше госпитализаций по причине сердечно-сосудистых заболеваний (22,9% против

25% пациентов;  $pp = 0,04$ ), а также по причине обострения сердечной недостаточности (11,3% против 12,3% пациентов;  $pp = 0,11$ ). В исследовании продемонстрирован выраженный гиполипидемический эффект розувастатина в дозе 10 мг/сут, хорошая переносимость препарата, с минимальным количеством побочных явлений, частота которых была выше в группе плацебо [34]. Аналогичный результат был получен и в исследовании GISSI-HF (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico – Insufficienza cardiaca) [35].

Согласно основным выводам исследования AURORA (Study to Evaluate the Use of Rosuvastatin in Subjects on Regular Haemodialysis), лечение розувастатином в дозе 10 мг/сут больных с терминальной почечной недостаточностью, находившихся на гемодиализе, не влияло на общую и сердечно-сосудистую смертность, однако у всех пациентов с таким тяжелым нарушением почечной функции, так же как в исследовании CORONA, отмечалась хорошая переносимость препарата, частота развития побочных эффектов была сопоставима с плацебо [36].

### **СТАТИНЫ ПРИ COVID-19. ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ РОЗУВАСТАТИНА**

В настоящее время актуальной проблемой является пандемия COVID-19 (COroNaVirus Disease 2019), охватившая 220 стран. На 9 февраля 2021 г. в мире зарегистрировано более 105,4 млн подтвержденных случаев COVID-19 и 2,3 млн смертей, в РФ эти цифры составляют 4,1 млн и 83 тыс. соответственно [1]. В связи с отсутствием эффективных этиотропных препаратов, длительностью процесса их разработки и внедрения в клиническую практику, с начала пандемии применяется тактика репрофилирования существующих лекарственных средств, потенциально эффективных для лечения COVID-19 [37, 38].

Статины, обладающие, помимо основного липидснижающего, еще и плейотропными

(противовоспалительным, антитромботическим и иммуномодулирующим) эффектами, стали использоваться для лечения пациентов с новой коронавирусной инфекцией. На сегодняшний день установлено, что статины снижают риск цитокинового шторма, вызванного гиперактивностью иммунитета при COVID-19, модулируя выработку белков-цитокинов, оказывают противовоспалительное действие, а также уменьшают острое повреждение легких при заболевании за счет своей антитромботической активности [39]. Кроме того, установлено, что статины повышают активность клеточного рецептора ангиотензин-превращающего фермента 2-го типа (АПФ-2), что потенциально увеличивает восприимчивость человека к коронавирусной инфекции, т. к. вирус SARS-CoV-2 использует этот рецептор для проникновения в здоровую клетку, что является нежелательным, в то же время активация рецептора АПФ-2 способствует выработке веществ, обладающих противовоспалительным, сосудорасширяющим, антифибротическим действием, необходимым для лечения коронавирусной инфекции и устранения дыхательной недостаточности [40].

Уже в самом начале пандемии врачи из разных стран отметили, что пациенты, страдающие гипертонией, СД, хроническими заболеваниями почек, ожирением, при этом постоянно принимающие статины, при инфицировании SARS-CoV-2 реже поступают в отделения интенсивной терапии [41]. По данным ряда наблюдательных исследований был продемонстрирован положительный опыт использования статинов при новой коронавирусной инфекции. В одном из них было установлено, что у больных, использующих препараты данного класса, риск смертности от COVID-19 составлял 5,2% против 9,4% у остальных пациентов, не получающих статины [41]. В другом аналогичном наблюдательном исследовании отмечено, что на терапии статинами частота развития тяжелой формы COVID-19 снижалась

более чем вдвое, а пациенты быстрее восстанавливались [42].

В метаанализе, проведенном американскими учеными из университетов Миннесоты, Чикаго, Юты и Высшей медицинской школы в Манхэттене (США), проанализированы 4 наблюдательных исследования, включено 8 990 пациентов с подтвержденным COVID-19. Из этого числа людей 2 628 человек длительно принимали статины, а 6 362 человека составили контрольную группу, поскольку никогда их не принимали. Объединенный анализ показал почти 30%-ное снижение риска смертельного или тяжелого течения COVID-19 при длительном использовании статинов по сравнению с контрольной группой (ОРр = 0,70; 95% ДИ 0,53–0,94). Также отмечено, что снижение риска наблюдалось у людей, постоянно принимающих средние и высокие дозы статинов (эквивалент аторвастатина: 20–40 мг в день) [43].

Однако в другом метаанализе опубликованы данные об отсутствии положительного влияния статинов при COVID-19. Исследователи проанализировали 9 наблюдательных исследований. Общее число пациентов с подтвержденной коронавирусной инфекцией по 9 исследованиям составило 3 449. Из них постоянно принимали статины 699 человек, контрольная группа – 2 750 человек (люди, которые никогда не принимали статины). Объединенный анализ показал, что использование статинов не улучшал исход заболевания ни при тяжелом течении (отношение шансов ((ОШ) 1,64 (95% ДИ 0,51–5,23),  $p = 0,41$ ), ни при летальном исходе от COVID-19 (ОР 0,78 (95% ДИ 0,50–1,21),  $p = 0,26$ ) [44].

Таким образом, ученые пока не пришли к однозначному выводу о роли статинов в лечении коронавирусной инфекции. Согласно последней редакции российских рекомендаций по лечению COVID-19, у пациентов с ДПП при подтверждении COVID-19 прием статинов не прекращается. Если пациенты не принимали статины, то рекомендовано назначение

терапии при легком и среднетяжелом течении. Во время лечения инфекции необходим контроль за печеночными ферментами и риском рабдомиолиза [37].

В ноябре 2020 г. были опубликованы рекомендации британских клиницистов по ведению ДПП у пациентов с COVID-19, согласно которым следует говорить о продолжении терапии статинами и их отмене в следующих случаях: повышение уровня трансаминаз более чем в 3 раза от верхнего предела нормы (ВПН); уровень креатинкиназы более 10 ВПН или около 2 000 Е/л и более у бессимптомных больных; уровень креатинкиназы около 5 ВПН у пациентов с симптомами; есть признаки миозита; обнаружено значительное взаимодействие между лекарственными препаратами, при этом рассматривается возможность снижения дозы или перехода на другой статин [45].

Известно, что розувастатин, в отличие от других статинов, практически не взаимодействует с системой цитохрома Р450 (и его изоферментом 3А4), через которую метаболизируются многие лекарства, поэтому вероятность повышения его концентрации в крови и развитие нежелательных явлений при взаимодействии с большинством препаратов, в т. ч. и с противовирусными препаратами, низкая [45]. Именно поэтому розувастатин потенциально показан в качестве препарата выбора в сложных клинических ситуациях при необходимости назначения многокомпонентных схем терапии у коморбидных пациентов с COVID-19.

### ПРИМЕНЕНИЕ СТАТИНОВ В РФ

Несмотря на положительный мировой опыт применения статинов для эффективного лечения ДПП и профилактики риска ССО, назначение статинов врачами первичного звена и терапевтами в РФ остается недостаточным. По данным российского эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология Сердечно-Сосудистых заболеваний и их факторов риска



в регионах РФ), было определено, что только 42% пациентов со стабильной ИБС знают уровень своего ХС, 10% из них получают статины, а целевой уровень ХС ЛНП достигается менее чем у 10% пациентов этой категории [46]. Анализ качества оказания медицинской помощи в реальной практике показал, что в группах пациентов высокого и очень высокого ССР, как ни парадоксально, лечение статинами проводится менее интенсивно, а уровень ХС ЛНП контролируется очень плохо. Так, по данным регистра РЕКВАЗА в нашей стране всего 17,8% пациентов с высоким и очень высоким риском ССО, т. е. с абсолютными показаниями к приему статинов, они были назначены, а дозы препаратов были небольшими и не позволяли достичь целевых значений ХС ЛНП [47].

Принимая во внимание эти факты, использование розувастатина как наиболее эффективного представителя класса статинов, позволяющего добиваться целевых значений липидов на стартовой дозе лечения, способствует повышению приверженности к лечению, а также уменьшению частоты побочных эффектов, связанных с применением высоких доз других статинов. Учитывая соотношение «стоимость – эффективность», применение розувастатина

ограничивалось его высокой стоимостью. Однако сейчас на российском фармацевтическом рынке представлены более доступные по цене препараты-дженерики – воспроизведенные лекарственные препараты, содержащие то же самое действующее вещество, что и оригинальный лекарственный препарат, сопоставимые с ним по показаниям к назначению, фармакологическим свойствам, лекарственной форме, силе действия, способу назначения и качеству.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, учитывая высокую эффективность и хорошую переносимость розувастатина, подтвержденную в целом ряде международных клинических испытаний, можно рекомендовать активное применение высокоинтенсивной терапии розувастатином как препаратом выбора для снижения уровня холестерина у разных групп пациентов, в особенности у пациентов категории очень высокого и экстремального риска ССО, у пожилых и коморбидных пациентов и при COVID-19.

Поступила / Received 12.08.2021

Поступила после рецензирования / Revised 08.11.2021

Принята в печать / Accepted 09.11.2021

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Шаповал И.Н., Никитина С.Ю. (ред.). *Здравоохранение в России. Статистический сборник*. М.; 2019. 170 с. Режим доступа: <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravoohran-2019.pdf>.
2. Mach F., Baigent C., Catapano A.L., Koskinas K.C., Casula M., Badimon L. et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111–188. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>.
3. Кухарчук В.В., Ежов М.В., Сергиенко И.В., Арабидзе Г.Г., Бубнова М.Г., Балахонова Т.В. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2020;1(38):7–40. Режим доступа: <https://jad.noatero.ru/index.php/jad/article/view/274>.
4. Ference B.A., Ginsberg H.N., Graham I., Ray K.K., Packard C.J., Bruckert E. et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2017;38(32):2459–2472. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx144>.
5. Колмакова Т.Е., Алексеева И.А., Ежов М.В. Розувастатин как доступное средство для эффективной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. *РМЖ*. 2020;10:20–24. Режим доступа: <https://www.rmj.ru/articles/>

- kardiologiya/Rozuvastatin\_kak\_dostupnoe\_sredstvo\_dlya\_effektivnoy\_profilaktiki\_serdechno-sosudistyh\_zabolevaniy/#ixzz6n0976Jge.
6. Catapano A.L., Graham I., De Backer G., Wiklund O., Chapman M.J., Drexel H. et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2016;37(39):2999–3058. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw272>.
  7. Алексеева И.А., Ежов М.В. Особенности применения фиксированной комбинации розувастатина и эзетимиба для эффективной гиполипидемической терапии. *Медицинский совет*. 2020;(14):26–32. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-14-26-32>.
  8. Karlson B.W., Wiklund O., Palmer M.K., Nicholls S.J., Lundman P., Barter P.J. Variability of low-density lipoprotein cholesterol response with different doses of atorvastatin, rosuvastatin, and simvastatin: results from VOYAGER. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2016;2(4):212–217. <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvw006>.
  9. Baygent C., Keech A., Kearney P.M., Blackwell L., Buck G., Pollicino C. et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005;366(9493):1267–1278. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67394-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67394-1).
  10. Luvai A., Mbagaya W., Hall A.S., Barth J.H. Rosuvastatin: a review of the pharmacology and clinical effectiveness in cardiovascular disease. *Clin Med Insights Cardiol*. 2012;6:17–33. <https://doi.org/10.4137/CMC.S4324>.
  11. Schwartz G.G., Olsson A.G., Ezekowitz M.D., Ganz P., Oliver M.F., Waters D. et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2001;285(13):1711–1718. <https://doi.org/10.1001/jama.285.13.1711>.
  12. Cannon C.P., Braunwald E., McCabe C.H., Rade D.J., Rouleau J.L., Belder R. et al. Intensive versus Moderate Lipid Lowering with Statins after Acute Coronary Syndromes. Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy – Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. *N Engl J Med*. 2004;350(15):1495–1504. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa040583>.
  13. Wiviott S.D., Cannon C.P., Morrow D.A., Ray K.K., Pfeffer M.A., Braunwald E. Can low-density lipoprotein be too low? The safety and efficacy of achieving very low low-density lipoprotein with intensive statin therapy: a PROVE IT-TIMI 22 substudy. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(8):1411–1416. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.04.064>.
  14. Boekholdt S.M., Hovingh G.K., Mora S., Arsenault B.J., Amarenco P., Pedersen T.R. et al. Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(5):485–494. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.02.615>.
  15. Ray K.K., Cannon C.P., McCabe C.H., Cairns R., Tonkin A.M., Sacks F.M. et al. Early and late benefits of high-dose atorvastatin in patients with acute coronary syndromes: results from the PROVE IT-TIMI 22 trial. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(8):1405–1410. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.03.077>.
  16. Reiner Ž. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with Statins in the Elderly. *Curr Atheroscler Rep*. 2014;16(7):420. <https://doi.org/10.1007/s11883-014-0420-6>.
  17. McKenney J.M., Jones P.H., Adamczyk M.A., Cain V.A., Bryzinski B.S., Blasetto J.W. Comparison of the efficacy of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin in achieving lipid goals: results from the STELLAR trial. *Curr Med Res Opin*. 2003;19(8):689–698. <https://doi.org/10.1185/030079903125002405>.
  18. Sexton T.R., Wallace E.L., Macaulay T.E., Charnigo R.J., Evangelista V., Campbell C.L. et al. The effect of rosuvastatin on thromboinflammation in the setting of acute coronary syndrome. *J Thromb Thrombolysis*. 2015;39(2):186–195. <https://doi.org/10.1007/s11239-014-1142-x>.
  19. Maroo B.P., Lavie C.J., Milani R.V. Secondary prevention of coronary heart disease in elderly patients following myocardial infarction: are all HMG-CoA reductase inhibitors alike? *Drugs Aging*. 2008;25(8):649–664. <https://doi.org/10.2165/00002512-200825080-00003>.
  20. Hall A.S., Jackson B.M., Farrin A.J., Efthymiou M., Barth J.H., Copeland J. et al. A randomized, controlled trial of simvastatin versus rosuvastatin in patients with acute myocardial infarction: the Secondary Prevention of Acute Coronary Events – Reduction of Cholesterol to Key European Targets Trial. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2009;16(6):712–721. <https://doi.org/10.1097/HJR.0b013e3283316ce8>.
  21. Lablanche J.M., Danchin N., Farnier M., Tedgui A., Vicaut E., Alonso J. et al. Effects of rosuvastatin and atorvastatin on the apolipoprotein B/apolipoprotein A-1 ratio in patients with an acute coronary syndrome: The CENTAURUS trial design. *Arch Cardiovasc Dis*. 2008;101(6):399–406. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18809153>.

22. Yun K.H., Jeong M.H., Oh S.K., Rhee S.J., Park E.M., Lee E.M. et al. The beneficial effect of highloading dose of rosuvastatin before percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome. *Int J Cardiol.* 2009;137:246–251. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18706705>.
23. Cay S., Cagirci G., Sen N., Balbay Y., Durmaz T., Aydogdu S. Prevention of Peri-procedural Myocardial Injury using a Single High Loading Dose of Rosuvastatin. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2010;24(1):41–47. <https://doi.org/10.1007/s10557-010-6224-1>.
24. Ye Z., Lu H., Su Q., Guo W., Dai W., Li H. et al. Effect of high-dose rosuvastatinloading before percutaneous coronary intervention in Chinese patients with acute coronary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE.* 2017;12(2):e0171682. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0171682>.
25. Guo J., Zhang W.Z., Zhao Q., Wo J.S., Cai S.L. Study on the effect of different doses of rosuvastatin on ventricular remodeling in patients with acute coronary syndrome after emergency percutaneous coronary intervention. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2017;21(19):4457–4463. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29077146>.
26. Toso A., Leoncini M., Maioli M., Tropeano F., Di Vincenzo E., Villani S., Bellandi F. Relationship between inflammation and benefits of early high-dose rosuvastatin on contrast-induced nephropathy in patients with acute coronary syndrome: the pathophysiological link in the PRATO-ACS study (Protective Effect of Rosuvastatin and Antiplatelet Therapy on Contrast-Induced Nephropathy and Myocardial Damage in Patients With Acute Coronary Syndrome Undergoing Coronary Intervention). *JACC Cardiovasc Interv.* 2014;7(12):1421–1429. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25523533>.
27. Almeida S.O., Budoff M. Effect of statins on atherosclerotic plaque. *Trends Cardiovasc Med.* 2019;29(8):451–455. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30642643>.
28. Nicholls S.J., Ballantyne C.M., Barter P.J., Chapman M.J., Erbel R.M., Libby P. et al. Effect of two intensive statin regimens on progression of coronary disease. *N Engl J Med.* 2011;365(22):2078–2087. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1110874>.
29. Nissen S.E., Tuzcu E.M., Schoenhagen P., Brown B.G., Ganz P., Vogel R.A. et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2004;291(9):1071–1080. <https://doi.org/10.1001/jama.291.9.1071>.
30. Kini A.S., Baber U., Kovacic J.C., Limaye A., Ali Z.A., Sweeny J. et al. Changes in Lipid Content After Short – Term Intensive Versus Standard Statin Therapy/ The YELLOW Trial (reduction in Yellow Plaque by Aggressive Lipid-Lowering Therapy). *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(1):21–29. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.03.058>.
31. Hong Y.J., Jeong M.H., Hachinohe D., Ahmed K., Choi Y.H., Cho S.H. et al. Comparison of effects of rosuvastatin and atorvastatin on plaque regression in Korean patients with untreated intermediate coronary stenosis. *Circ J.* 2011;75(2):398–406. <https://doi.org/10.1253/circj.cj-10-0658>.
32. Haddad R.M., Ballantyne C.M. METEOR Trial Reports on the Effect of Rosuvastatin on Progression of Carotid Intima-Media Thickness in Low-Risk Individuals with Subclinical Atherosclerosis. *Phys Sportsmed.* 2010;38(2):180–182. <https://doi.org/10.3810/psm.2010.06.1797>.
33. Underhill H.R., Yuan C., Zhao X.Q., Kraiss L.W., Parker D.L., Saam T. et al. Effect of rosuvastatin therapy on carotid plaque morphology and composition in moderately hypercholesterolemic patients: a high-resolution magnetic resonance imaging trial. *Am Heart J.* 2008;155(3):584.e1–8. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2007.11.018>.
34. Kjekshus J., Apetrei E., Barrios V., Böhm M., Cleland J.G., Cornel J.H. et al. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med.* 2007;357(22):2248–2261. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0706201>.
35. Tavazzi L., Maggioni A.P., Marchionni R., Barlera S., Franzosi M.G., Latini R. et al. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2008;372(9645):1231–1239. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18757089>.
36. Fellström B.C., Jardine A.G., Schmieder R.E., Holdaas H., Bannister K., Beutler J. et al. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med.* 2009;360(14):1395–1407. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0810177>.
37. Авдеев С.Н., Адамян Л.В., Алексеева Е.И., Багненко С.Ф., Баранов А.А., Баранова Н.Н. и др. *Временные методические рекомендации Минздрава России. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 10 (08.02.2021)*. М.; 2021. 262 с. Режим доступа: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/054/662/original/%D0%92%D1%80%D0%B5%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D0%B5\\_%D0%9C%D0%A0\\_COVID-19\\_%28v.10%29.pdf](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/054/662/original/%D0%92%D1%80%D0%B5%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D0%B5_%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v.10%29.pdf).
38. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. Bethesda (MD): National Institutes of Health (US); 2021. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34003615>.

39. Bifulco M., Gazzo P. Statins in coronavirus outbreak: it's time for experimental and clinical studies. *Pharmacol Res.* 2020;156:104803. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104803>.
40. Gupta A., Madhavan M.V., Sehgal K., Nair N., Mahajan S., Sehrawat T.S. et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med.* 2020;26(7):1017–1032. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0968-3>.
41. Zhang X.J., Qin J.J., Cheng X., Shen L., Zhao Y.C., Yuan Y. et al. In-Hospital Use of Statins Is Associated with a Reduced Risk of Mortality among Individuals with COVID-19. *Cell Metab.* 2020;32(2):176–187.e4. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.06.015>.
42. Daniels L.B., Sitapati A.M., Zhang J., Zou J., Bui Q.M., Ren J. et al. Relation of Statin Use Prior to Admission to Severity and Recovery Among COVID-19 Inpatients. *Am J Cardiol.* 2020;136:149–155. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2020.09.012>.
43. Kow C.S., Hasan S.S. Meta-analysis of Effect of Statins in Patients with COVID-19. *Am J Cardiol.* 2020;134:153–155. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2020.08.004>.
44. Hariyanto T.I., Kurniawan A. Statin therapy did not improve the in-hospital outcome of coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14(6):1613–1615. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.08.023>.
45. Iqbal Z., Ho J.H., Adam S., France M., Syed A., Neely D. et al. Managing hyperlipidaemia in patients with COVID-19 and during its pandemic: An expert panel position statement from HEART UK. *Atherosclerosis.* 2020;313:126–136. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2020.09.008>.
46. Шальнова С.А., Деев А.Д., Метельская В.А., Евстифеева С.Е., Ротарь О.П., Жернакова Ю.В. и др. Информированность и особенности терапии статинами у лиц с различным сердечно-сосудистым риском: исследование ЭССЕ-РФ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2016;(4):29–37. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2016-4-29-37>.
47. Бойцов С.А., Якушин С.С., Марцевич С.Ю., Лукьянов М.М., Никулина Н.Н., Загребельный А.В. и др. Амбулаторно-поликлинический регистр кардиоваскулярных заболеваний в Рязанской области (РЕКВАЗА): основные задачи, опыт создания и первые результаты. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2013;(1):4–14. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2013-9-1-4-14>.

## REFERENCES

1. Shapoval I.N., Nikitina S.Yu. (eds.). *Healthcare in Russia. Statistical collection.* Moscow; 2019. 170 p. (In Russ.) Available at: <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravooхран-2019.pdf>.
2. Mach F., Baigent C., Catapano A.L., Koskinas K.C., Casula M., Badimon L. et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias:lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020;41(1):111–188. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>.
3. Kukharchuk V.V., Yezhov M.V., Sergienko I.V., Arabidze G.G., Bubnova M.G., Balakhonova T.V. et al. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat of atherosclerosis. Russian recommendations VII revision. *Ateroskleroz i Dislipidemiya = The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias.* 2020;1(38):7–40. (In Russ.) Available at: <https://jad.noatero.ru/index.php/jad/article/view/274>.
4. Ference B.A., Ginsberg H.N., Graham I., Ray K.K., Packard C.J., Bruckert E. et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J.* 2017;38(32):2459–2472. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx144>.
5. Kolmakova T.E., Alexeeva I.A., Ezhov M.V. Rosuvastatin as an affordable medicine for effective prevention of cardiovascular diseases. *RMJ.* 2020;10:20–24. (In Russ.) Available at: [https://www.rmj.ru/articles/kardiologiya/Rozuvastatin\\_kak\\_dostupnoe\\_sredstvo\\_dlya\\_effektivnoy\\_profilaktiki\\_serdechno-sosudistykh\\_zabolevaniy/#ixzz6n0976Jge](https://www.rmj.ru/articles/kardiologiya/Rozuvastatin_kak_dostupnoe_sredstvo_dlya_effektivnoy_profilaktiki_serdechno-sosudistykh_zabolevaniy/#ixzz6n0976Jge).
6. Catapano A.L., Graham I., De Backer G., Wiklund O., Chapman M.J., Drexler H. et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J.* 2016;37(39):2999–3058. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw272>.

7. Alekseeva I.A., Ezhov M.V. Features of using of a fixed combination of rosuvastatin and ezetimibe for effective hypo-lipidemic therapy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(14):26–32. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-14-26-32>.
8. Karlson B.W., Wiklund O., Palmer M.K., Nicholls S.J., Lundman P., Barter P.J. Variability of low-density lipoprotein cholesterol response with different doses of atorvastatin, rosuvastatin, and simvastatin: results from VOYAGER. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2016;2(4):212–217. <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvw006>.
9. Baygent C., Keech A., Kearney P.M., Blackwell L., Buck G., Pollicino C. et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005;366(9493):1267–1278. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67394-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67394-1).
10. Luvai A., Mbagaya W., Hall A.S., Barth J.H. Rosuvastatin: a review of the pharmacology and clinical effectiveness in cardiovascular disease. *Clin Med Insights Cardiol*. 2012;6:17–33. <https://doi.org/10.4137/CMC.S4324>.
11. Schwartz G.G., Olsson A.G., Ezekowitz M.D., Ganz P., Oliver M.F., Waters D. et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2001;285(13):1711–1718. <https://doi.org/10.1001/jama.285.13.1711>.
12. Cannon C.P., Braunwald E., McCabe C.H., Rade D.J., Rouleau J.L., Belder R. et al. Intensive versus Moderate Lipid Lowering with Statins after Acute Coronary Syndromes. Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy – Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. *N Engl J Med*. 2004;350(15):1495–1504. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa040583>.
13. Wiviott S.D., Cannon C.P., Morrow D.A., Ray K.K., Pfeffer M.A., Braunwald E. Can low-density lipoprotein be too low? The safety and efficacy of achieving very low low-density lipoprotein with intensive statin therapy: a PROVE IT-TIMI 22 substudy. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(8):1411–1416. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.04.064>.
14. Boekholdt S.M., Hovingh G.K., Mora S., Arsenault B.J., Amarencu P., Pedersen T.R. et al. Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(5):485–494. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.02.615>.
15. Ray K.K., Cannon C.P., McCabe C.H., Cairns R., Tonkin A.M., Sacks F.M. et al. Early and late benefits of high-dose atorvastatin in patients with acute coronary syndromes: results from the PROVE IT-TIMI 22 trial. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(8):1405–1410. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.03.077>.
16. Reiner Ž. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with Statins in the Elderly. *Curr Atheroscler Rep*. 2014;16(7):420. <https://doi.org/10.1007/s11883-014-0420-6>.
17. McKenney J.M., Jones P.H., Adamczyk M.A., Cain V.A., Bryzinski B.S., Blasetto J.W. Comparison of the efficacy of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin in achieving lipid goals: results from the STELLAR trial. *Curr Med Res Opin*. 2003;19(8):689–698. <https://doi.org/10.1185/030079903125002405>.
18. Sexton T.R., Wallace E.L., Macaulay T.E., Charnigo R.J., Evangelista V., Campbell C.L. et al. The effect of rosuvastatin on thromboinflammation in the setting of acute coronary syndrome. *J Thromb Thrombolysis*. 2015;39(2):186–195. <https://doi.org/10.1007/s11239-014-1142-x>.
19. Maroo B.P., Lavie C.J., Milani R.V. Secondary prevention of coronary heart disease in elderly patients following myocardial infarction: are all HMG-CoA reductase inhibitors alike? *Drugs Aging*. 2008;25(8):649–664. <https://doi.org/10.2165/00002512-200825080-00003>.
20. Hall A.S., Jackson B.M., Farrin A.J., Efthymiou M., Barth J.H., Copeland J. et al. A randomized, controlled trial of simvastatin versus rosuvastatin in patients with acute myocardial infarction: the Secondary Prevention of Acute Coronary Events – Reduction of Cholesterol to Key European Targets Trial. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2009;16(6):712–721. <https://doi.org/10.1097/HJR.0b013e3283316ce8>.
21. Lablanche J.M., Danchin N., Farnier M., Tedgui A., Vicaut E., Alonso J. et al. Effects of rosuvastatin and atorvastatin on the apolipoprotein B/apolipoprotein A-1 ratio in patients with an acute coronary syndrome: The CENTAURUS trial design. *Arch Cardiovasc Dis*. 2008;101(6):399–406. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18809153>.
22. Yun K.H., Jeong M.H., Oh S.K., Rhee S.J., Park E.M., Lee E.M. et al. The beneficial effect of high loading dose of rosuvastatin before percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome. *Int J Cardiol*. 2009;137:246–251. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18706705>.
23. Cay S., Cagirci G., Sen N., Balbay Y., Durmaz T., Aydogdu S. Prevention of Peri-procedural Myocardial Injury using a Single High Loading Dose of Rosuvastatin. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2010;24(1):41–47. <https://doi.org/10.1007/s10557-010-6224-1>.

24. Ye Z., Lu H., Su Q., Guo W., Dai W., Li H. et al. Effect of high-dose rosuvastatin loading before percutaneous coronary intervention in Chinese patients with acute coronary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2017;12(2):e0171682. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0171682>.
25. Guo J., Zhang W.Z., Zhao Q., Wo J.S., Cai S.L. Study on the effect of different doses of rosuvastatin on ventricular remodeling in patients with acute coronary syndrome after emergency percutaneous coronary intervention. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2017;21(19):4457–4463. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29077146>.
26. Toso A., Leoncini M., Maioli M., Tropeano F., Di Vincenzo E., Villani S., Bellandi F. Relationship between inflammation and benefits of early high-dose rosuvastatin on contrast-induced nephropathy in patients with acute coronary syndrome: the pathophysiological link in the PRATO-ACS study (Protective Effect of Rosuvastatin and Antiplatelet Therapy on Contrast-Induced Nephropathy and Myocardial Damage in Patients With Acute Coronary Syndrome Undergoing Coronary Intervention). *JACC Cardiovasc Interv*. 2014;7(12):1421–1429. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25523533>.
27. Almeida S.O., Budoff M. Effect of statins on atherosclerotic plaque. *Trends Cardiovasc Med*. 2019;29(8):451–455. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30642643>.
28. Nicholls S.J., Ballantyne C.M., Barter P.J., Chapman M.J., Erbel R.M., Libby P. et al. Effect of two intensive statin regimens on progression of coronary disease. *N Engl J Med*. 2011;365(22):2078–2087. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1110874>.
29. Nissen S.E., Tuzcu E.M., Schoenhagen P., Brown B.G., Ganz P., Vogel R.A. et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;291(9):1071–1080. <https://doi.org/10.1001/jama.291.9.1071>.
30. Kini A.S., Baber U., Kovacic J.C., Limaye A., Ali Z.A., Sweeney J. et al. Changes in Lipid Content After Short – Term Intensive Versus Standard Statin Therapy/ The YELLOW Trial (reduction in Yellow Plaque by Aggressive Lipid-Lowering Therapy). *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(1):21–29. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.03.058>.
31. Hong Y.J., Jeong M.H., Hachinohe D., Ahmed K., Choi Y.H., Cho S.H. et al. Comparison of effects of rosuvastatin and atorvastatin on plaque regression in Korean patients with untreated intermediate coronary stenosis. *Circ J*. 2011;75(2):398–406. <https://doi.org/10.1253/circj.cj-10-0658>.
32. Haddad R.M., Ballantyne C.M. METEOR Trial Reports on the Effect of Rosuvastatin on Progression of Carotid Intima-Media Thickness in Low-Risk Individuals with Subclinical Atherosclerosis. *Phys Sportsmed*. 2010;38(2):180–182. <https://doi.org/10.3810/psm.2010.06.1797>.
33. Underhill H.R., Yuan C., Zhao X.Q., Kraiss L.W., Parker D.L., Saam T. et al. Effect of rosuvastatin therapy on carotid plaque morphology and composition in moderately hypercholesterolemic patients: a high-resolution magnetic resonance imaging trial. *Am Heart J*. 2008;155(3):584.e1–8. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2007.11.018>.
34. Kjekshus J., Apetrei E., Barrios V., Böhm M., Cleland J.G., Cornel J.H. et al. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med*. 2007;357(22):2248–2261. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0706201>.
35. Tavazzi L., Maggioni A.P., Marchioni R., Barlera S., Franzosi M.G., Latini R. et al. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2008;372(9645):1231–1239. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18757089>.
36. Fellström B.C., Jardine A.G., Schmieder R.E., Holdaas H., Bannister K., Beutler J. et al. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med*. 2009;360(14):1395–1407. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0810177>.
37. Avdeev S.N., Adamyan L.V., Alekseeva E.I., Bagnenko S.F., Baranov A.A., Baranova N.N., et al. *Temporary methodological recommendations of the Ministry of Health of Russia. Prevention, diagnosis and treatment of a new coronavirus infection (COVID-19). Version 10 (08.02.2021)*. Moscow; 2021. 262 p. (In Russ.) Available at: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attachements/000/054/662/original/%D0%92%D1%80%D0%B5%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D0%B5\\_%D0%9C%D0%A0\\_COVID-19\\_%28v.10%29.pdf](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attachements/000/054/662/original/%D0%92%D1%80%D0%B5%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D0%B5_%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v.10%29.pdf).
38. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. Bethesda (MD): National Institutes of Health (US); 2021. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34003615>.
39. Bifulco M., Gazzero P. Statins in coronavirus outbreak: it's time for experimental and clinical studies. *Pharmacol Res*. 2020;156:104803. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104803>.
40. Gupta A., Madhavan M.V., Sehgal K., Nair N., Mahajan S., Sehrawat T.S. et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med*. 2020;26(7):1017–1032. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0968-3>.
41. Zhang X.J., Qin J.J., Cheng X., Shen L., Zhao Y.C., Yuan Y. et al. In-Hospital Use of Statins Is Associated with a Reduced Risk of Mortality among Individuals with COVID-19. *Cell Metab*. 2020;32(2):176–187.e4. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.06.015>.

42. Daniels L.B., Sitapati A.M., Zhang J., Zou J., Bui Q.M., Ren J. et al. Relation of Statin Use Prior to Admission to Severity and Recovery Among COVID-19 Inpatients. *Am J Cardiol.* 2020;136:149–155. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2020.09.012>.
43. Kow C.S., Hasan S.S. Meta-analysis of Effect of Statins in Patients with COVID-19. *Am J Cardiol.* 2020;134:153–155. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2020.08.004>.
44. Hariyanto T.I., Kurniawan A. Statin therapy did not improve the in-hospital outcome of coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14(6):1613–1615. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.08.023>.
45. Iqbal Z., Ho J.H., Adam S., France M., Syed A., Neely D. et al. Managing hyperlipidaemia in patients with COVID-19 and during its pandemic: An expert panel position statement from HEART UK. *Atherosclerosis.* 2020;313:126–136. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2020.09.008>.
46. Shalnova S.A., Deev A.D., Metelskaya V.A., Evstifeeva S.E., Rotar O.P., Zhernakova Yu.V. et al. awareness and treatment specifics of statin therapy in persons with various cardiovascular risk: the study ESSE-RF. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2016;(4):29–37. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2016-4-29-37>.
47. Fighters S.A., Yakushin S.S., Martsevich S.Yu., Lukyanov M.M., Nikulina N.N., Zagrebely A.V. et al. Outpatient register of cardiovascular diseases in the ryazan region (recvasa): principal tasks, experience of development and first results. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2013;(1):4–14. (In Russ.) <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2013-9-1-4-14>.

#### Информация об авторах:

**Колмакова Татьяна Евгеньевна**, к.м.н., научный сотрудник лаборатории нарушений липидного обмена Научно-исследовательского института клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии; 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а; [kolmakova70@mail.ru](mailto:kolmakova70@mail.ru)

**Алексеева Ирина Александровна**, к.м.н., научный сотрудник лаборатории нарушений липидного обмена Научно-исследовательского института клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии; 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а; [iralex66@mail.ru](mailto:iralex66@mail.ru)

**Тмоян Нарек Арамаисович**, к.м.н., младший научный сотрудник лаборатории нарушений липидного обмена Научно-исследовательского института клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии; 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а; [ntmoyan@gmail.com](mailto:ntmoyan@gmail.com)

**Ежов Марат Владиславович**, д.м.н., главный научный сотрудник, и.о. руководителя лаборатории нарушений липидного обмена Научно-исследовательского института клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии; 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а; [marat\\_ezhov@mail.ru](mailto:marat_ezhov@mail.ru)

#### Information about the authors:

**Tatyana E. Kolmakova**, Cand. Sci. (Med.), Research Associate at the Laboratory of Lipid Metabolism Disorders of the A.L. Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center of Cardiology; 15a, 3<sup>rd</sup> Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia; [kolmakova70@mail.ru](mailto:kolmakova70@mail.ru)

**Irina A. Alekseeva**, Cand. Sci. (Med.), Research Associate at the Laboratory of Lipid Metabolism Disorders of the A.L. Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center of Cardiology; 15a, 3<sup>rd</sup> Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia; [iralex66@mail.ru](mailto:iralex66@mail.ru)

**Narek A. Tmoyan**, Cand. Sci. (Med.), Junior Researcher at the Laboratory of Lipid Metabolism Disorders of the A.L. Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center of Cardiology; 15a, 3<sup>rd</sup> Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia; [ntmoyan@gmail.com](mailto:ntmoyan@gmail.com)

**Marat V. Ezhov**, Dr. Sci. (Med.), Chief Researcher, Acting Head of the Laboratory of Lipid Metabolism Disorders of the A.L. Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center of Cardiology; 15a, 3<sup>rd</sup> Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia; [marat\\_ezhov@mail.ru](mailto:marat_ezhov@mail.ru)



Клинический случай / Clinical case

## Применение идаруцизумаба при выполнении экстренных хирургических вмешательств пациентам, принимавшим дабигатран

О.М. Нестерова<sup>1</sup>, Ю.Р. Ленцик<sup>1</sup>, А.А. Витик<sup>1,2</sup>, Е.Д. Космачёва<sup>3</sup>, В.И. Фетисова<sup>3</sup>, М.Н. Замятин<sup>4</sup>, mnz1@yandex.ru<sup>1</sup> Областная клиническая больница № 1; 625023, Россия, Тюмень, ул. Котовского, д. 55<sup>2</sup> Тюменский государственный медицинский университет; 625013, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54<sup>3</sup> Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В. Очаповского; 350086, Россия, Краснодар, ул. 1 Мая, д. 167<sup>4</sup> Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова; 105203, Россия, Москва, ул. Нижняя Первомайская, д. 70

### Резюме

В статье представлены современные возможности оказания экстренной хирургической помощи пациентам с фибрилляцией предсердий, принимавшим дабигатрана этексилат. Описаны две клинические ситуации, в которых перед экстренным хирургическим вмешательством для нейтрализации антикоагулянтного эффекта дабигатрана этексилата был применен его специфический антагонист – идаруцизумаб, представляющий собой фрагмент моноклонального антитела с высокой связывающей активностью в отношении дабигатрана. В первом случае у пациента развился острый гангренозный калькулезный холецистит, во втором больному потребовалось экстренное наложение эпизиостомы. В обоих случаях успешный исход оперативных вмешательств был обусловлен эффективным взаимодействием команды специалистов с соблюдением алгоритма оказания неотложной помощи таким пациентам, а также наличием в стационарах идаруцизумаба. Не менее важными являются послеоперационное ведение пациентов и своевременное возобновление антикоагулянтной терапии для профилактики тромбоэмболических осложнений. Представленные клинические случаи подтверждают целесообразность применения идаруцизумаба при оказании экстренной хирургической помощи пациентам, принимавшим дабигатрана этексилат, а также необходимость учитывать возможный риск неотложных вмешательств при назначении антикоагулянтной терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий. В представленной работе обсуждаются группы пациентов особого риска, которым может потребоваться экстренная реверсия антикоагулянтной активности на фоне измененного гемостаза. Представлены данные проспективного когортного исследования RE-VERSE AD, в котором были изучены эффективность и безопасность идаруцизумаба у пациентов с неконтролируемыми кровотечениями и у пациентов, которым требовалось urgentное оперативное вмешательство. Также представлены данные исследования RE-VECTO об использовании идаруцизумаба в реальной клинической практике.

**Ключевые слова:** экстренная хирургическая помощь, клинический пример, фибрилляция предсердий, нейтрализация антикоагулянтного эффекта, гемостаз

**Для цитирования:** Нестерова О.М., Ленцик Ю.Р., Витик А.А., Космачёва Е.Д., Фетисова В.И., Замятин М.Н. Применение идаруцизумаба при выполнении экстренных хирургических вмешательств пациентам, принимавшим дабигатран. *Атеротромбоз*. 2021;11(2):76–86. <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2021-11-2-76-86>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Use of idarucizumab for emergency surgery in patients taking dabigatran

Olesya M. Nesterova<sup>1</sup>, Yuriy R. Lentsik<sup>1</sup>, Andrey A. Vitik<sup>1,2</sup>, Elena D. Kosmacheva<sup>3</sup>, Valeria I. Fetisova<sup>3</sup>, Mikhail N. Zamyatin<sup>4</sup>, mnz1@yandex.ru<sup>1</sup> Regional Clinical Hospital No. 1; 55, Kotovskiy St., Tyumen, 625023, Russia<sup>2</sup> Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625013, Russia<sup>3</sup> Research Institute – Ochapovskiy Regional Clinical Hospital No. 1; 167, 1<sup>st</sup> May St., Krasnodar, 350086, Russia<sup>4</sup> Pirogov National Medical and Surgical Center; 70, Nizhnaya Pervomayskaya St., Moscow, 105203, Russia

### Abstract

This article presents modern possibilities for the provision of emergency surgical care to patients with atrial fibrillation, who administered dabigatran etexilate. We describe two clinical situations, in which idarucizumab, a specific dabigatran antagonist, which is a monoclonal antibody fragment that binds dabigatran, was used to neutralize the anticoagulant effect of dabigatran etexilate before emergency



surgery. In the first case, the patient developed acute gangrenous calculous cholecystitis, in the second a patient required an urgent epicystostomy. In both cases, the successful outcome of surgical interventions was due to the effective interactions of the team of specialists and adherence to the algorithm for providing emergency care to such patients, as well as the presence of idarucizumab in hospitals. The postoperative management of patients and the timely resumption of anticoagulant therapy to prevent thromboembolic complications is no less important. The presented clinical cases confirm the feasibility of using idarucizumab to provide emergency surgical care to patients on dabigatran etexilate, as well as the need to take into account the possible risk of emergency interventions when anticoagulant therapy is prescribed to patients with atrial fibrillation. This paper discusses special risk groups of patients in whom rapid reversal of anticoagulation is required due to altered hemostasis. We outline data of a prospective cohort study (RE-VERSE AD), which examined the efficacy and safety of idarucizumab in patients with uncontrolled bleeding and in patients requiring urgent surgery. We also present the RE-VECTO study data on the use of idarucizumab in real-life clinical practice.

**Keywords:** emergency surgery, clinical case, atrial fibrillation, neutralization of anticoagulant effects, hemostasis

**For citation:** Nesterova O.M., Lentsik Yu.R., Vitik A.A., Kosmacheva E.D., Fetisova V.I., Zamyatin M.N. Use of idarucizumab for emergency surgery in patients taking dabigatran. *Aterotromboz = Atherothrombosis*. 2021;11(2):76–86. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2021-11-2-76-86>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Дабигатрана этексилат относится к группе прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК), широко используемых для профилактики тромбоемболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий и повышенным риском инсульта, а также для профилактики и лечения венозных тромбоемболических осложнений. В сравнении с другими антикоагулянтами ПОАК являются препаратами выбора в тех случаях, когда состояние гипокоагуляции необходимо поддерживать длительно, а в ряде случаев – в течение всей жизни пациента. ПОАК принимают *per os* в стандартных дозах, которые не зависят от пищи и не требуют лабораторного мониторинга, поскольку препараты имеют широкий терапевтический интервал и самые предсказуемые среди всех антикоагулянтов фармакокинетические и фармакодинамические характеристики. При наличии таких свойств совсем не удивительно, что в многочисленных проспективных рандомизированных исследованиях ПОАК доказали свою эффективность, безопасность и показали преимущества перед варфарином [1–4]. В повседневной жизни первым условием реализации этих преимуществ является выбор ПОАК и его дозы, основанный

на стратификации индивидуальных рисков тромботических и геморрагических событий [5]. К сожалению, такой подход не учитывает вероятность иных событий, которые могут произойти в жизни человека и исход которых прямо связан с измененным состоянием системы гемостаза. Любому человеку может потребоваться экстренное хирургическое вмешательство или травматичная процедура, выполнение которых на фоне нарушенного гемостаза будет опасным или вообще противопоказанным.

По данным клинических исследований, такие ситуации, при которых нельзя ждать даже несколько часов и требуется срочно устранить эффект антикоагулянта и восстановить активность системы гемостаза, встречаются редко, но превращаются в серьезную проблему как для пациента, так и для медицинского персонала [6–9]. Известно, в частности, что именно гипокоагуляция, которую нельзя устранить, является наиболее частой причиной несвоевременного выполнения оперативных вмешательств при переломе бедра, что, в свою очередь, ведет к увеличению летальности в 1,4 раза ( $p < 0,03$ ) [10, 11]. Переломы являются одними из наиболее распространенных случаев, когда может потребоваться срочная нейтрализация

действия антикоагулянтов, еще чаще это бывает необходимо при острой хирургической патологии органов брюшной полости. По данным исследований RE-VERSE AD и RE-VECTO, в структуре неотложных операций, перед которыми потребовалось срочно обеспечить восстановление нормокоагуляции, вмешательства на органах брюшной полости составили 24 и 35% соответственно [12, 13].

При перфорации полых органов, остром перитоните, ущемленной грыже срок выполнения операции и послеоперационная летальность имеют сильную прямую корреляционную связь [14]. Соответственно, результат оказания экстренной хирургической помощи зависит от возможности быстро нейтрализовать действие антикоагулянта. Среди всех ПОАК такая возможность в полной мере может быть реализована только для дабигатрана этексилата, для которого создан и разрешен к применению в клинической практике в России специфический антагонист – идаруцизумаб. Опыт его применения в России и в мире относительно небольшой, но он показывает, что для своевременного использования реверсивных агентов ПОАК недостаточно иметь в наличии препарат и протокол его использования в стационаре. Не менее важны психологические барьеры, знания врача о свойствах препарата, уверенность в его эффективности и безопасности [6, 15, 16]. Поскольку такие ситуации в экстренной хирургии являются редкими, обмен индивидуальным опытом, публикации клинических случаев представляются нам актуальным и важным способом повышения безопасности антикоагулянтной терапии и приверженности врачей и пациентов к рациональному выбору и использованию ПОАК в повседневной жизни.

Целью данной публикации является описание двух клинических случаев успешного применения идаруцизумаба в экстренной хирургической практике российских многопрофильных стационаров. Материал для статьи собран

и проанализирован в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской декларации.

### КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 1

Пациент, 66 лет (ИМТ 27,78 кг/м<sup>2</sup>), обратился в приемный покой НИИ – Краевой клинической больницы № 1 имени профессора С.В. Очаповского (Краснодар) по поводу болей в верхней половине живота, усиливающихся после приема пищи. Известно, что впервые эти боли возникли трое суток назад, и в тот же день пациент обратился самостоятельно в приемный покой больницы. Был установлен диагноз «желчекаменная болезнь, острый холецистит», от предложенной операции и госпитализации отказался. Через 3 дня вечером, в 22:30, пациент повторно обратился за медицинской помощью в связи с сохраняющимся болевым синдромом.

Из анамнеза известно, что пациент имеет повышенный сердечно-сосудистый риск, связанный с наличием ишемической болезни сердца и гипертонической болезни в течение многих лет. Около 20 лет назад перенес Q-негативный инфаркт миокарда. С того времени беспокоили пароксизмы фибрилляции предсердий, однако антикоагулянты не принимал. В 2017 г. пациент перенес ишемический инсульт (кардиоэмболический патогенетический вариант по критериям TOAST) в левом каротидном бассейне с формированием очага ишемии в левой височной области. Системная тромболитическая терапия Актилизе привела к полному регрессу неврологического дефицита.

Из сопутствующих заболеваний: хронический вирусный гепатит С, цирроз печени вирусной этиологии. Постоянно принимает бисопролол 5 мг, спиронолактон 25 мг, аторвастатин 40 мг, индапамид + периндоприл 1,25 + 4 мг, дабигатрана этексилат 150 мг 2 раза в сутки (последний прием в день госпитализации примерно в 19:00).

На момент поступления общее состояние средней степени тяжести. Ритм сердечных сокращений неправильный, слабого наполнения, частота желудочковых сокращений 110 в мин, артериальное давление 144/88 мм рт. ст. Отмечаются болезненность при пальпации во всех отделах живота, положительные симптомы раздражения брюшины, при инструментальном исследовании органов брюшной полости ультразвуковые (УЗ) признаки острого деструктивного холецистита, диффузных изменений печени, поджелудочной железы, гидроперитонеума. В анализе крови: лейкоцитоз (число лейкоцитов  $15,82 \times 10^9/\text{л}$ ), гипербилирубинемия (билирубин общий 39,0 мкмоль/л), гиперферментемия (АЛТ 23,0 ЕД/л, АСТ 141,0 ЕД/л), гемоконцентрация (Hb 159 г/л), гипокоагуляция (АЧТВ 48,9 сек), повышение креатинина 116,0 мкмоль/л (СКФ по формуле Кокрофта – Голта 70,49 мл/мин).

Выставлен диагноз: основной – желчекаменная болезнь, острый калькулезный холецистит, среднетяжелое течение (Grade II); осложнения – перитонит. Пациенту показана экстренная операция.

В 02:00 для нейтрализации действия дабигатрана этексилата и восстановления гемостаза пациенту был введен идаруцизумаб внутривенно последовательно 2 раза по 2,5 г (50 мл) в течение не более 5–10 мин. В 02:25 – начало операции. В брюшной полости во всех отделах фибринозно-гнойный выпот. Желчный пузырь прикрыт инфильтратом из большого сальника, разделен, больших размеров, напряжен, с очагами некроза. Выполнена пункция желчного пузыря, получена мутная желчь. Интраоперационный диагноз «острый гангренозный калькулезный холецистит, распространенный фибринозно-гнойный перитонит». Выполнены лапароскопическая холецистэктомия, дренирование брюшной полости. Объем интраоперационной кровопотери ~ 50–100 мл.

В контрольном анализе крови (в 05:20) АЧТВ 31,1 сек.

На следующие сутки пациент возобновил прием дабигатрана этексилата по 150 мг дважды в сутки, продолжена терапия розувастатином 20 мг/сут, спиронолактоном 50 мг/сут, биспрололом 5 мг/сут, дигоксином 0,25 по 0,5 таб. 2 раза в сутки, периндоприлом 5 мг/сут.

Послеоперационный период протекал без осложнений, на 8-е сутки пациент выписан из больницы в удовлетворительном состоянии.

## КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 2

Пациент, 61 год (рост 176 см, вес 106 кг, ИМТ 34,22 кг/м<sup>2</sup>), поступил в Областную клиническую больницу № 1 (Тюмень) в июне 2021 г. в тяжелом состоянии с жалобами на одышку при минимальной физической нагрузке, усиливающуюся в горизонтальном положении, отеки нижних конечностей, передней брюшной стенки, выраженное увеличение живота в объеме, общую слабость. В анамнезе острый инфаркт миокарда более 20 лет назад с последующим формированием апикальной переднеперегородочной аневризмы левого желудочка, расширением всех полостей сердца (конечно-диастолический объем левого желудочка 267 мл, конечно-систолический – 205 мл), снижением систолической функции левого желудочка (фракция выброса 23%), прогрессирующим застойной сердечной недостаточности (хроническая сердечная недостаточность III, функциональный класс IV (по NYHA)), нарушениями сердечного ритма в виде частой полиморфной желудочковой экстрасистолии, пробежек желудочковой тахикардии. В апреле 2021 г. выявлена постоянная форма фибрилляции предсердий. По шкале риска тромбоземболии CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 5 баллов, по шкале риска кровотечений HAS-BLED 1 балл. Артериальная гипертензия III стадии, 1-й степени, риск 4. Известно, что пациент систематически проходил курсы стационарного лечения, перенес операции аортокоронарного шунтирования (16 лет назад), стентирования ствола левой коронарной артерии (3 года назад), 2 года

назад выполнена имплантация трехкамерного кардиовертера-дефибрилятора Viva Quard XT CRT-D с эндокардиальными электродами. В течение последних 2–3 нед. перед госпитализацией прогрессировала одышка, наросли отеки нижних конечностей.

Из сопутствующих заболеваний: сахарный диабет 2-го типа, диабетическая дистальная полинейропатия нижних конечностей, сенсомоторные нарушения, хронический гастрит вне обострения, хронический калькулезный холецистит вне обострения, печеночная недостаточность, класс В, 8 баллов по шкале Чайлда – Тюркотта – Пью (при поступлении в анализе крови: общий билирубин 35,7 мкмоль/л; альбумин плазмы крови 38 г/л, общий белок 67,9 г/л, протромбиновый индекс 70%), мочекаменная болезнь, хроническая болезнь почки, стадия II, С3б (СКФ по формуле MDRD = 46 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), доброкачественная гиперплазия предстательной железы.

В течение 17 дней после поступления пациент находился в палате интенсивной терапии, где проводились коррекция водно-электролитных нарушений, лечение сердечной, почечной, печеночной, церебральной недостаточности. Пациент получал карведилол 3,125 мг 2 раза в день; эплеренон 25 мг утром, в дальнейшем заменен на спиронолактон (доза варьировала от 25 до 100 мг/сут); дапаглифлозин 10 мг утром; торасемид 10 мг (либо фуросемид 40–80 мг); амиодарон 200 мг 2 раза в день с последующим уменьшением дозы до 1 таб. утром; валсартан + сакубитрил 50 мг вечером; дабигатрана этексилат 150 мг 2 раза в день, а также терапию сопутствующих заболеваний. Утром на 17-е сутки пребывания в стационаре пациент предъявил жалобы на затруднение мочеиспускания. Неоднократные попытки установки мягкого мочевого катетера оказались безуспешны, вызван дежурный уролог. Несколько попыток установить уретральный катетер при помощи металлического

проводника эффекта не принесли, появилась уретроррагия. Пациенту проведено УЗИ мочевого пузыря: уретральный катетер убедительно не визуализирован, стенки мочевого пузыря спавшиеся, в малом тазу и брюшной полости лоцируется свободная жидкость. Учитывая затруднение мочеиспускания, уретроррагию, невозможность достоверно исключить повреждение мочевого пузыря, необходимость установки эпицистостомы, консилиумом принято решение о проведении лапаротомии, ревизии мочевого пузыря и эпицистостомии. Показания определены как экстренные, однако фон для выполнения вмешательства был неблагоприятный из-за высокого риска интраоперационного кровотечения. На фоне применения дабигатрана этексилата (последний прием был около 10 ч назад) у пациента при лабораторных исследованиях выявлена значимая гипокоагуляция: АЧТВ 62,3 сек, протромбиновое время 27,7 сек, протромбиновый индекс 35%, МНО 2,88 (для сравнения при поступлении, до назначения антикоагулянтов: АЧТВ 33,3 сек; протромбиновое время 15,9 сек; протромбиновый индекс 70%; МНО 1,24). Для нейтрализации действия дабигатрана этексилата перед проведением экстренного хирургического вмешательства по жизненным показаниям пациенту введен внутривенно идаруцизумаб в дозе 5 г (2 флакона по 2,5 г – 50 мл), и пациент подан в операционную. Дополнительных исследований коагулограммы для определения состояния гемостаза после инфузии идаруцизумаба не проводили, во время оперативного вмешательства каких-либо признаков кровоточивости не отмечено. Пациенту выполнена нижнесрединная лапаротомия. Повреждений со стороны купола мочевого пузыря не найдено. В брюшной полости обнаружена асцитическая жидкость. Наложена эпицистостома.

При контрольном исследовании свертывающей системы после операции: АЧТВ 43,5 сек, протромбиновое время 19,1 сек, протромбиновый индекс

54%, МНО 1,78, гемоглобин 135 г/л (до операции 143 г/л). Рана без признаков кровотечения. По дренажу асцитическая жидкость. Послеоперационный период протекал тяжело, сохранялись признаки полиорганной недостаточности (сердечно-сосудистой, печеночной, церебральной, почечной), получал посиндромную терапию, проводилась коррекция электролитных нарушений. С первых суток после операции был назначен эноксапарин натрия по 40 мг подкожно, на 7-е сутки произведена замена эноксапарина на дабигатрана этексилат. На 14-е сутки после оперативного вмешательства выписан домой без ухудшения.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Выводы и рекомендации, основанные на публикации клинического случая, относятся к низкому уровню достоверности доказательств (УДД 4), но имеют свои преимущества. Описание клинического случая позволяет наиболее простым и доступным способом передать опыт принятия решения и выбора диагностических, лечебных или профилактических вмешательств в сложных обстоятельствах, редко возникающих в повседневной практике. Кроме того, публикация аналогичных случаев, возникающих в различных учреждениях, позволяет постепенно сформировать основу для научного обобщения такого опыта и повысить уровень убедительности рекомендаций. Именно так получилось с применением идаруцизумаба для нейтрализации эффекта дабигатрана этексилата перед проведением тромболитической терапии при ишемическом инсульте. Публикации единичных случаев, создание библиотек клинических наблюдений, объединение их в системные обзоры привели к включению данной тактики в национальные протоколы и клинические рекомендации [5, 17–19].

В данной публикации мы привели два таких примера, когда быстрая и эффективная нейтрализация антикоагулянтных эффектов дабигатрана

этексилата с помощью инфузии его антагониста идаруцизумаба обеспечила возможность оказания пациентам своевременной и исчерпывающей хирургической помощи при острых заболеваниях и травмах органов брюшной полости. В обоих случаях врачи не ждали лабораторного подтверждения эффектов идаруцизумаба, не определяли концентрации антикоагулянта в крови, а сразу подали пациентов в операционную. Каких-либо нарушений гемостаза, требовавших дополнительных действий от оперирующих хирургов или анестезиологов, не отмечено. Такая тактика полностью оправдана. В международном исследовании RE-VECTO, обобщившем опыт 61 стационара по использованию идаруцизумаба в реальной клинической практике, 141 пациенту идаруцизумаб вводили перед проведением операций или процедур [12]. Среднее время восстановления нормокоагуляции от момента начала инфузии антагониста составило 14,2 мин. Аналогичные данные были получены и в проспективном когортном исследовании фазы III RE-VERSE AD [13]. В этом исследовании авторы выделили группу В пациентов, принимающих дабигатран без кровотечения, нуждающихся в неотложных процедурах или оперативных вмешательствах, которые нельзя отложить более чем на 8 ч и которые не могут быть безопасно выполнены без предварительного восстановления системы гемостаза. Показания к неотложной операции или вмешательству были различные, но наиболее часто это были неотложная патология органов брюшной полости (ущемленная грыжа, острый холецистит, перитонит) – 31,2%, переломы или инфекции в области тазобедренного сустава и бедра – 20,3%, неотложная сосудистая патология (нарушения ритма, требующие инвазивных процедур, аневризмы) – 18,3%. Все пациенты получили 5 г идаруцизумаба, которые им вводили в виде двух последовательных быстрых внутривенных инфузий по 2,5 г. В этой группе

из 202 пациентов 197 (97,5%) чел. были выполнены необходимые хирургические вмешательства или процедуры, при этом состояние гемостаза во время хирургического вмешательства было оценено как нормальное, не требующее дополнительных местных или системных вмешательств в гемостаз, у 184 пациентов (93,4%), минимально нарушенное – у 10 (5,1%), умеренно нарушенное – у 3 (1,5%), значительных нарушений гемостаза отмечено не было. Таким образом, по данным исследования RE-VERSE AD, при оказании неотложной медицинской помощи пациентам, получавшим дабигатран и поступившим в стационар без кровотечения, но с показаниями для экстренного хирургического вмешательства, введение идаруцизумаба позволило быстро полностью нейтрализовать антикоагулянтные эффекты дабигатрана более чем у 98% пациентов. Доза идаруцизумаба 5 г была достаточной у 98% пациентов, и у большинства больных эффект сохранялся более 24 ч.

Важно подчеркнуть также, что в обоих представленных клинических случаях в послеоперационном периоде антикоагулянты были назначены в первые сутки после вмешательства. В публикациях и методических рекомендациях авторы часто подчеркивают возможность повышения риска тромботических осложнений при прекращении приема антикоагулянтов в периоперационном периоде, особенно в тех случаях, когда применялись неспецифические (трансфузии свежзамороженной донорской плазмы крови, инфузии концентрата протромбинового комплекса, введение рекомбинантных факторов свертывания) и специфические (введение идаруцизумаба) методы устранения эффекта антикоагулянтов. В меньшей степени это касается идаруцизумаба, который не обладает самостоятельной протромботической активностью. Идаруцизумаб представляет собой фрагмент человеческого моноклонального антитела,

по своей структуре имеющий сходство с той частью тромбина, которая является мишенью для дабигатрана и не вступает во взаимодействие с факторами свертывающей системы. В исследовании фазы I идаруцизумаб в дозе до 8 г, введенный в течение 1 ч, или 4 г, введенный в течение 5 мин, не влиял на параметры свертывания (дТВ, экариновое и активированное время свертывания, ТВ, АЧТВ и активированное время свертывания), измеренные через 15 мин после окончания инфузии (т.е. при пиковых уровнях плазмы) [20]. В исследовании RE-VERSE AD тромботические события развились у 10 пациентов (5,1%) в группе В в течение 30 дней после лечения и у 15 (7,6%) – в течение 90 дней [21]. Эти показатели в целом соответствуют средней частоте таких осложнений после крупных хирургических процедур [22, 23]. При этом частота тромботических событий ниже, чем в исследованиях, где в неотложных ситуациях для восстановления гемостаза, нарушенного приемом антагонистов витамина К, использовали концентрат протромбинового комплекса [22, 23]. Основной причиной развития тромботических осложнений у пациентов, получивших идаруцизумаб для нейтрализации эффекта дабигатрана, является не сам факт применения антагониста, а позднее начало приема антикоагулянта в восстановительном периоде. Большинство тромботических событий у пациентов, включенных в исследование RE-VERSE AD, произошло у пациентов, которые не получали антитромботические препараты в послеоперационном периоде [21].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные клинические случаи продемонстрировали успешность и целесообразность применения идаруцизумаба при оказании экстренной хирургической помощи пациентам, принимавшим дабигатран. Быстрое введение препарата позволяет в течение 15 мин

предсказуемо устранить гипокоагуляцию, вызванную дабигатраном, и обеспечить своевременное выполнение оперативного вмешательства. Такую необходимость и возможность следует учитывать при назначении антикоагулянта для длительного или пожизненного

приема в качестве одного из существенных факторов, определяющих выбор препарата.

Поступила / Received 27.10.2021

Поступила после рецензирования / Revised 14.11.2021

Принята в печать / Accepted 24.11.2021

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Liew A., O'Donnell M., Douketis J. Comparing mortality in patients with atrial fibrillation who are receiving a direct-acting oral anticoagulant or warfarin: a meta-analysis of randomized trials. *J Thromb Haemost.* 2014;12(9):1419–1424. <https://doi.org/10.1111/jth.12651>.
- Ruff C.T., Giugliano R.P., Braunwald E., Hoffman E.B., Deenadayalu N., Ezekowitz M.D. et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet.* 2014;383(9921):955–962. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62343-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62343-0).
- Wu C., Alotaibi G.S., Alsaleh K., Sean McMurtry M. Case fatality of bleeding and recurrent venous thromboembolism during initial therapy with direct oral anticoagulants: a systematic review. *Thromb Res.* 2014;134(3):627–632. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2014.07.001>.
- Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S., Eikelboom J., Oldgren J., Parekh A. et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361(12):1139–1151. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0905561>.
- Аракелян М.Г., Бокерия Л.А., Васильева Е.Ю., Голицын С.П., Голухова Е.З., Горев М.В. и др. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2021;26(7):4594. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4594>.
- Печерина Т.Б., Ларионов М.В., Хан Д.С., Шпагина Л.А., Пудов Е.В., Барбараш О.Л. Опыт применения в России идаруцизумаба – специфического антагониста дабигатрана. *Медицинский алфавит.* 2020;1(19):29–38. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-19-29-38>.
- Huisman M.V., Fanikos J. Idarucizumab and factor Xa reversal agents: role in hospital guidelines and protocols. *Am J Emerg Med.* 2016;34(11S):46–51. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2016.09.053>.
- Pollack C.V. Jr, Bernstein R., Dubiel R., Reilly P., Gruenfelder F., Huisman M.V. et al. Healthcare resource utilization in patients receiving idarucizumab for reversal of dabigatran anticoagulation due to major bleeding, urgent surgery, or procedural interventions: interim results from the RE-VERSE AD™ study. *J Med Econ.* 2017;20(5):435–442. <https://doi.org/10.1080/13696998.2016.1273229>.
- Papachristos I.V., Giannoudis P.V. Proximal femur fractures in patients taking anticoagulants. *EFORT Open Rev.* 2020;5(10):699–706. <https://doi.org/10.1302/2058-5241.5.190071>.
- You D., Xu Y., Ponich B., Ronksley P., Skeith L., Korley R. et al. Effect of oral anticoagulant use on surgical delay and mortality in hip fracture. *Bone Joint J.* 2021;103-B(2):222–233. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.103B2.BJJ-2020-0583.R2>.
- Fanikos J., Murwin D., Gruenfelder F., Tartakovsky I., França L.R., Reilly P.A. et al. Global Use of Idarucizumab in Clinical Practice: Outcomes of the RE-VECTO Surveillance Program. *Thromb Haemost.* 2020;120(1):27–35. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1695771>.
- Levy J.H., van Ryn J., Sellke F.W., Reilly P.A., Elsaesser A., Glund S. et al. Dabigatran Reversal with Idarucizumab in Patients Requiring Urgent Surgery: A Subanalysis of the RE-VERSE AD Study. *Ann Surg.* 2021;274(3):e204–e211. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000003638>.
- Рыбачков В.В., Кабанов Е.Н., Тявешов А.В., Абакшин Н.С. О хирургической тактике при ущемленных грыжах. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* 2011;(12):55–58. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/khirurgiya-zhurnal-im-n-i-pirogova/2011/12/downloads/ru/030023-120720111211>.
- Fauchier L., Potpara T. Idarucizumab for Reversion of Anticoagulant Effect in Daily Practice. *Thromb Haemost.* 2020;120(1):5–7. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1696646>.

15. Huisman M.V., Fanikos J. Idarucizumab and factor Xa reversal agents: role in hospital guidelines and protocols. *Am J Emerg Med.* 2016;34(11S):46–51. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2016.09.053>.
16. Pikija S., Sztrija L.K., Sebastian Mutzenbach J., Golaszewski S.M., Sellner J. Idarucizumab in Dabigatran-Treated Patients with Acute Ischemic Stroke Receiving Alteplase: A Systematic Review of the Available Evidence. *CNS Drugs.* 2017;31(9):747–757. <https://doi.org/10.1007/s40263-017-0460-x>.
17. Kermer P., Eschenfelder C.C., Diener H.C., Grond M., Abdalla Y., Althaus K. et al. Antagonizing dabigatran by idarucizumab in cases of ischemic stroke or intracranial hemorrhage in Germany – A national case collection. *Int J Stroke.* 2017;12(4):383–391. <https://doi.org/10.1177/1747493017701944>.
18. Šaňák D., Jakubiček S., Černík D., Herzig R., Kunáš Z., Mikulík R. et al. Intravenous Thrombolysis in Patients with Acute Ischemic Stroke after a Reversal of Dabigatran Anticoagulation with Idarucizumab: A Real-World Clinical Experience. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2018;27(9):2479–2483. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.05.004>.
19. Glund S., Moschetti V., Norris S., Stangier J., Schmohl M., van Ryn J. et al. A randomised study in healthy volunteers to investigate the safety, tolerability and pharmacokinetics of idarucizumab, a specific antidote to dabigatran. *Thromb Haemost.* 2015;113(5):943–951. <https://doi.org/10.1160/TH14-12-1080>.
20. Pollack C.V. Jr, Reilly P.A., van Ryn J., Eikelboom J.W., Glund S., Bernstein R.A. et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal – Full Cohort Analysis. *N Engl J Med.* 2017;377(5):431–441. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1707278>.
21. Sarode R., Milling T.J. Jr, Refaai M.A., Mangione A., Schneider A., Durn B.L., Goldstein J.N. Efficacy and safety of a 4-factor prothrombin complex concentrate in patients on vitamin K antagonists presenting with major bleeding: a randomized, plasma-controlled, phase IIIb study. *Circulation.* 2013;128(11):1234–1243. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002283>.
22. Goldstein J.N., Refaai M.A., Milling T.J. Jr, Lewis B., Goldberg-Alberts R., Hug B.A., Sarode R. Four-factor prothrombin complex concentrate versus plasma for rapid vitamin K antagonist reversal in patients needing urgent surgical or invasive interventions: a phase 3b, open-label, non-inferiority, randomised trial. *Lancet.* 2015;385(9982):2077–2087. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61685-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61685-8).
23. Steiner T., Poli S., Griebel M., Hüsing J., Hajda J., Freiburger A. et al. Fresh frozen plasma versus prothrombin complex concentrate in patients with intracranial haemorrhage related to vitamin K antagonists (INCH): a randomised trial. *Lancet Neurol.* 2016;15(6):566–573. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)00110-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)00110-1).

## REFERENCES

1. Liew A., O'Donnell M., Douketis J. Comparing mortality in patients with atrial fibrillation who are receiving a direct-acting oral anticoagulant or warfarin: a meta-analysis of randomized trials. *J Thromb Haemost.* 2014;12(9):1419–1424. <https://doi.org/10.1111/jth.12651>.
2. Ruff C.T., Giugliano R.P., Braunwald E., Hoffman E.B., Deenadayalu N., Ezekowitz M.D. et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized trials. *Lancet.* 2014;383(9921):955–962. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62343-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62343-0).
3. Wu C., Alotaibi G.S., Alsaleh K., Sean McMurtry M. Case fatality of bleeding and recurrent venous thromboembolism during, initial therapy with direct oral anticoagulants: a systematic review. *Thromb Res.* 2014;134(3):627–632. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2014.07.001>.
4. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S., Eikelboom J., Oldgren J., Parekh A. et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361(12):1139–1151. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0905561>.
5. Arakelyan M.G., Bockeria L.A., Vasilieva E.Yu., Golitsyn S.P., Golukhova E.Z., Gorev M.V. et al. 2020 Clinical guidelines for Atrial fibrillation and atrial flutter. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(7):4594. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4594>.
6. Pecherina T.B., Larionov M.V., Khan D.S., Shpagina L.A., Pudov E.V., Barbarash O.L. Experience of using idarucizumab, specific antagonist of dabigatran, in Russia. *Meditsinskiy alfavit = Medical Alphabet.* 2020;1(19):29–38. (In Russ.) <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-19-29-38>.



7. Huisman M.V., Fanikos J. Idarucizumab and factor Xa reversal agents: role in hospital guidelines and protocols. *Am J Emerg Med.* 2016;34(11S):46–51. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2016.09.053>.
8. Pollack C.V. Jr, Bernstein R., Dubiel R., Reilly P., Gruenenfelder F., Huisman M.V. et al. Healthcare resource utilization in patients receiving idarucizumab for reversal of dabigatran anticoagulation due to major bleeding, urgent surgery, or procedural interventions: interim results from the RE-VERSE AD™ study. *J Med Econ.* 2017;20(5):435–442. <https://doi.org/10.1080/13696998.2016.1273229>.
9. Papachristos I.V., Giannoudis P.V. Proximal femur fractures in patients taking anticoagulants. *EFORT Open Rev.* 2020;5(10):699–706. <https://doi.org/10.1302/2058-5241.5.190071>.
10. You D., Xu Y., Ponich B., Ronksley P., Skeith L., Korley R. et al. Effect of oral anticoagulant use on surgical delay and mortality in hip fracture. *Bone Joint J.* 2021;103-B(2):222–233. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.103B2.BJJ-2020-0583.R2>.
11. Fanikos J., Murwin D., Gruenenfelder F., Tartakovsky I., França L.R., Reilly P.A. et al. Global Use of Idarucizumab in Clinical Practice: Outcomes of the RE-VECTO Surveillance Program. *Thromb Haemost.* 2020;120(1):27–35. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1695771>.
12. Levy J.H., van Ryn J., Sellke F.W., Reilly P.A., Elsaesser A., Glund S. et al. Dabigatran Reversal with Idarucizumab in Patients Requiring Urgent Surgery: A Subanalysis of the RE-VERSE AD Study. *Ann Surg.* 2021;274(3):e204–e211. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000003638>.
13. Rybachkov V.V., Kabanov E.N., Tevyashov A.V., Abakshin N.S. The surgical treatment of the incarcerated hernia. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova = Pirogov Russian Journal of Surgery.* 2011;(12):55–58. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/khirurgiya-zhurnal-im-n-i-pirogova/2011/12/downloads/ru/030023-120720111211>.
14. Fauchier L., Potpara T. Idarucizumab for Reversion of Anticoagulant Effect in Daily Practice. *Thromb Haemost.* 2020;120(1):5–7. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1696646>.
15. Huisman M.V., Fanikos J. Idarucizumab and factor Xa reversal agents: role in hospital guidelines and protocols. *Am J Emerg Med.* 2016;34(11S):46–51. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2016.09.053>.
16. Pikijsa S., Sztrihla L.K., Sebastian Mutzenbach J., Golaszewski S.M., Sellner J. Idarucizumab in Dabigatran-Treated Patients with Acute Ischemic Stroke Receiving Alteplase: A Systematic Review of the Available Evidence. *CNS Drugs.* 2017;31(9):747–757. <https://doi.org/10.1007/s40263-017-0460-x>.
17. Kermer P., Eschenfelder C.C., Diener H.C., Grond M., Abdalla Y., Althaus K. et al. Antagonizing dabigatran by idarucizumab in cases of ischemic stroke or intracranial hemorrhage in Germany – A national case collection. *Int J Stroke.* 2017;12(4):383–391. <https://doi.org/10.1177/1747493017701944>.
18. Šaňák D., Jakubiček S., Černík D., Herzig R., Kunáš Z., Mikulík R. et al. Intravenous Thrombolysis in Patients with Acute Ischemic Stroke after a Reversal of Dabigatran Anticoagulation with Idarucizumab: A Real-World Clinical Experience. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2018;27(9):2479–2483. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovas-dis.2018.05.004>.
19. Glund S., Moschetti V., Norris S., Stangier J., Schmohl M., van Ryn J. et al. A randomised study in healthy volunteers to investigate the safety, tolerability and pharmacokinetics of idarucizumab, a specific antidote to dabigatran. *Thromb Haemost.* 2015;113(5):943–951. <https://doi.org/10.1160/TH14-12-1080>.
20. Pollack C.V. Jr, Reilly P.A., van Ryn J., Eikelboom J.W., Glund S., Bernstein R.A. et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal – Full Cohort Analysis. *N Engl J Med.* 2017;377(5):431–441. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1707278>.
21. Sarode R., Milling T.J. Jr, Refaai M.A., Mangione A., Schneider A., Durn B.L., Goldstein J.N. Efficacy and safety of a 4-factor prothrombin complex concentrate in patients on vitamin K antagonists presenting with major bleeding: a randomized, plasma-controlled, phase IIIb study. *Circulation.* 2013;128(11):1234–1243. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002283>.
22. Goldstein J.N., Refaai M.A., Milling T.J. Jr, Lewis B., Goldberg-Alberts R., Hug B.A., Sarode R. Four-factor prothrombin complex concentrate versus plasma for rapid vitamin K antagonist reversal in patients needing urgent surgical or invasive interventions: a phase 3b, open-label, non-inferiority, randomised trial. *Lancet.* 2015;385(9982):2077–2087. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61685-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61685-8).
23. Steiner T., Poli S., Griebel M., Hüsing J., Hajda J., Freiburger A. et al. Fresh frozen plasma versus prothrombin complex concentrate in patients with intracranial haemorrhage related to vitamin K antagonists (INCH): a randomised trial. *Lancet Neurol.* 2016;15(6):566–573. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)00110-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)00110-1).

**Информация об авторах:**

**Нестерова Олеся Михайловна**, врач-кардиолог отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, Областная клиническая больница № 1; 625023, Россия, Тюмень, ул. Котовского, д. 55; nesterova.okb@mail.ru

**Ленцик Юрий Романович**, врач-кардиолог отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, Областная клиническая больница № 1; 625023, Россия, Тюмень, ул. Котовского, д. 55; lenzik23@gmail.com

**Витик Андрей Александрович**, к.м.н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и реаниматологии с курсом с курсом клинико-лабораторной диагностики, Тюменский государственный медицинский университет; 625013, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54; врач-реаниматолог ПР и ИТ кардиологического отделения № 1, Областная клиническая больница № 1; 625023, Россия, Тюмень, ул. Котовского, д. 55; <https://orcid.org/0000-0002-0585-3489>; aa.vtk@mail.ru

**Космачёва Елена Дмитриевна**, д.м.н., заместитель главного врача по лечебной работе, Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В. Очаповского; 350086, Россия, Краснодар, ул. 1 Мая, д. 167; <https://orcid.org/0000-0001-8600-0199>; kosmachova\_h@mail.ru

**Фетисова Валерия Игоревна**, врач-кардиолог приемного отделения, Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В. Очаповского; 350086, Россия, Краснодар, ул. 1 Мая, д. 167; <https://orcid.org/0000-0003-1468-5074>; valmel93@ya.ru

**Замятин Михаил Николаевич**, д.м.н., профессор, врач – анестезиолог-реаниматолог (главный специалист), заведующий кафедрой Института усовершенствования врачей, Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова; 105203, Россия, Москва, ул. Нижняя Первомайская, д. 70; <https://orcid.org/0000-0002-2072-7798>; mnz1@yandex.ru

**Information about the authors:**

**Olesya M. Nesterova**, Cardiologist, Department of Surgical Treatment of Complex Heart Rhythm Disorders and Pacing, Regional Clinical Hospital No. 1; 55, Kotovskiy St., Tyumen, 625023, Russia; nesterova.okb@mail.ru

**Yuriy R. Lentsik**, Cardiologist, Department of Surgical Treatment of Complex Heart Rhythm Disorders and Pacing, Regional Clinical Hospital No. 1; 55, Kotovskiy St., Tyumen, 625023, Russia; lenzik23@gmail.com

**Andrey A. Vitik**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Reanimatology with a Course of Clinical and Laboratory Diagnostics, Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625013, Russia; Reanimatologist of the Cardiology Department No. 1; 55, Kotovskiy St., Tyumen, 625023, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0585-3489>; aa.vtk@mail.ru

**Elena D. Kosmachova**, Dr. Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for Clinical Work, Research Institute – Ochapovskiy Regional Clinical Hospital No. 1; 167, 1<sup>st</sup> May St., Krasnodar, 350086, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8600-0199>; kosmachova\_h@mail.ru

**Valeria I. Fetisova**, Cardiologist of the Admission Department, Research Institute – Ochapovskiy Regional Clinical Hospital No. 1; 167, 1<sup>st</sup> May St., Krasnodar, 350086, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1468-5074>; valmel93@ya.ru

**Mikhail N. Zamyatin**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Anesthesiologist-Resuscitator (Chief Specialist), Head of the Department of the Institute for Advanced Training of Physicians, Pirogov National Medical and Surgical Center; 70, Nizhnyaya Pervomayskaya St., Moscow, 105203, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2072-7798>; mnz1@yandex.ru



## Прадакса® – единственный# НОАК, сочетающий 4 преимущества по сравнению с хорошо контролируемым варфарином<sup>1</sup>:

- ✓ Снижение на 24%\* риска ишемического инсульта<sup>1,2</sup>
- ✓ Снижение на 20%\*\* риска сердечно-сосудистой смерти<sup>3</sup>
- ✓ Снижение на 72%\*\* риска внутримозговых кровоизлияний<sup>3</sup>
- ✓ Возможность нейтрализации в неотложной ситуации<sup>4-6</sup>

1. Connolly SJ et al. N Engl J Med. 2009;361:1139–1151. 2. Прадакса: EU, Smpc, доступно по ссылке [http://www.ama.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000829/WC500041059.pdf](http://www.ama.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf), дата доступа - 11.12.2019. 3. Lip et al. Thromb Haemostasis 2014; 111: 933–942. 4. Raval AN et al. Circulation. 2017; 135:e604–e633. 5. Eikelboom JW et al. Br J Anaesth. 2017; 6. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Праксбайнд, ЛП-005017.

#Среди лекарственных препаратов в Государственном реестре лекарственных средств по состоянию на 18.11.2021, доступном по ссылке: <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>. \* Снижение относительного риска для дозировки 150 мг у пациентов с ФП. \*\* Снижение относительного риска при назначении согласно инструкции у пациентов с ФП. ФП – фибрилляция предсердий

### Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Прадакса® (ПРАДАКСА)

**Регистрационный номер:** ЛП-000372 (для дозировки 150 мг). **МНН:** дабигатрана этексилат. **Лекарственная форма:** капсулы. **Состав:** одна капсула содержит действующее вещество 172,95 мг дабигатрана этексилата мезилата, что соответствует 150 мг дабигатрана этексилата. **Код АТХ:** B01AC07. **Показания:** профилактика инсульта, системных тромбоэмболий и снижение сердечно-сосудистой смертности у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий и одним или более факторами риска, таким как перенесенный инсульт или транзиторная ишемическая атака (ТИА), возраст ≥75 лет, хроническая сердечная недостаточность [≥ II функционального класса по классификации NYHA), сахарный диабет, артериальная гипертензия, сопутствующие заболевания (перенесенный инфаркт миокарда, заболевание периферических артерий или атеросклеротическая бляшка в аорте); лечение и профилактика рецидивов острого тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбозов легочной артерии (ТЭЛА) и профилактика смертельных осложнений, вызываемых этими заболеваниями. **Противопоказания:** известная гиперчувствительность к дабигатрану, дабигатрана этексилату или к любому из вспомогательных веществ; тяжелая степень почечной недостаточности (КК <30 мл/мин); активное клинически значимое кровотечение; поражение органов в результате клинически значимого кровотечения, включая геморагический инсульт в течение 6 месяцев до начала терапии, наличие состояний, при которых повышен риск больших кровотечений, в том числе: имеющиеся или недавние изъязвления ЖКТ, наличие злокачественных образований с высоким риском кровотечения, недавнее повреждение головного или спинного мозга, недавняя операция на головном или спинном мозге или офтальмологическая операция, недавнее внутримозговое кровоизлияние, наличие или подозрение на вариконо-расширенные вены пищевода, врожденные артериовенозные дефекты, сосудистые аневризмы или большие внутримозговые или внутримозговые сосудистые аномалии; одновременное назначение любых других антикоагулянтов, в том числе, нефракционированного гепарина, низкомолекулярных гепаринов (НМГ) (эноксапарин, далтепарин и др.), производных гепарина (фондапаринуксид и др.), пероральных антикоагулянтов (варфарин, ривароксабан, апиксабан и др.), за исключением случаев перехода лечения с или на препарат ПРАДАКСА или в случае применения нефракционированного гепарина в дозах, необходимых для поддержания центрального венозного или артериального катетера или при выполнении катетерной абляции при фибрилляции предсердий; одновременное назначение мощных ингибиторов P-гликопротеина: кетоназола для системного применения, циклоспорина, итраконазола, тарконазола и дромедрола; нарушения функции печени и заболевания печени, которые могут повлиять на выжимание; наличие протезированного клапана сердца, требующего назначения антикоагулянтной терапии; беременность и период грудного вскармливания; возраст до 18 лет. **Способ применения и дозы:** капсулы следует принимать внутрь независимо от времени приема пищи, запивая стаканом воды для облегчения прохождения препарата в желудок. Не следует вскрывать капсулу. **Соблюдать указания при изъятии капсул из блистера** - оторвать один индивидуальный блистер от блистер-упаковки по линии перфорации; - вынуть капсулу из блистера, отслаивая фольгу; - не выдавливайте капсулы через фольгу. **Побочное действие:** Частота [≥1/100, <1/10 случаев): анемия, носовое кровотечение, желудочно-кишечные кровотечения, ректальные кровотечения, боль в животе, диарея, диспепсия, тошнота, кожный геморрагический синдром, ургентные состояния. **Хранить в оригинальной упаковке для защиты от влаги, при температуре не выше 25 °С.** Не помещайте капсулы в таблетки и организаторы для лекарств, за исключением тех, в которых они могут оставаться в оригинальной упаковке (блистер). Хранить в недоступном для детей месте. **Срок годности:** 3 года. Не использовать после истечения срока годности. **Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению.**

### Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Праксбайнд®

**Регистрационный номер:** ЛП-095017. **Международное непатентованное наименование:** идаруцизумам. **Лекарственная форма:** раствор для внутривенного введения. **Состав на 1 флакон:** Действующее вещество: идаруцизумам 2,50000 г; **Показания к применению.** Препарат ПРАКСБАЙНД® – это специфический антидот дабигатрана, показанный пациентам, получающим лечение препаратом ПРАДАКСА, в тех ситуациях, когда требуется быстрое устранение антикоагулянтных эффектов дабигатрана, а именно, при: - Экстренном хирургическом вмешательстве/неотложной процедуре; - Жизнеугрожающей или неконтролируемой кровотечении. **Противопоказания.** Возраст до 18 лет (клинические данные отсутствуют); гиперчувствительность веществу или вспомогательным компонентам препарата. **Способ применения и дозы.** Рекомендуемая доза препарата составляет 5 г (2 флакона по 2,5 / 500 мг). Препарат (2 флакона по 2,5 / 500 мг) вводится внутривенно в виде двух последовательных инфузий длительностью не более 5-10 мин каждая или в виде буста. У ограниченного числа пациентов в течение 24 часов после приема идаруцизумама наблюдалось восстановление концентрации неактивного дабигатрана и отсутствие признаков кровотечения. Возможно применение второй дозы в 5 г препарата ПРАКСБАЙНД в следующих ситуациях: возобновление клинически значимого кровотечения вместе с увеличением времени свертывания, или если потенциальное повторное кровотечение будет угрожать жизни и длительность длительная время свертывания крови, или пациент нуждается во второй неотложной операции/срочной процедуре при увеличенном времени свертывания. Соответствующие параметры коагуляции – активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), разведенное тромбоинное время (ТТВ) и жаринорное время свертывания (ЖВС). Лекарственные препараты для парентерального введения перед назначением следует проверить на наличие механических включений и изменение цвета. **Препарат ПРАКСБАЙНД не следует смешивать с другими лекарственными препаратами.** Введение препарата может быть осуществлено через ранее установленный венозный катетер. Катетер необходимо промыть стерильным раствором натрия хлорида 9 мг/мл (0,9%) до и после инфузии препарата. **Ограниченное введение других препаратов через тот же венозный доступ не разрешается.** До начала использования запечатанный флакон может в течение 48 часов находиться при комнатной температуре (до 30 °С), если хранится во вторичной упаковке, защищающей от света. При комнатной температуре после вскрытия флакона идаруцизумам сохраняет физическую и химическую стабильность в течение 6 часов. Раствор не должен оставаться на свету более чем на 6 часов. ПРАКСБАЙНД – препарат для однократного использования и не содержит консервантов. **Возможение антипротромботической терапии.** Применение препарата ПРАДАКСА может быть возобновлено через 24 ч после введения препарата ПРАКСБАЙНД при стабильном клиническом состоянии и достижении адекватного гемостаза. Другие антипротромботические препараты (например, низкомолекулярные гепарины) могут назначаться в любое время при стабильном клиническом состоянии и достижении адекватного гемостаза. Отсутствие антипротромботической терапии подвергает пациентов риску тромбообразования вследствие имеющихся у них заболеваний или патологических состояний. **Пожелтые препараты.** У пожилых пациентов в возрасте 65 лет и старше коррекция дозы не требуется. **Пациенты с печеночной недостаточностью.** У пациентов с нарушенной функцией почек коррекция дозы не требуется. Печеночная недостаточность не влияет на ингибирующий эффект идаруцизумама. **Пациенты с печеночной недостаточностью.** У пациентов с печеночной недостаточностью коррекция дозы не требуется. **Педиатрические пациенты.** Безопасность и эффективность препарата ПРАКСБАЙНД в педиатрической популяции не установлена. **Побочное действие.** Безопасность препарата ПРАДАКСА была изучена в исследованиях III фазы у 503 пациентов с неконтролируемыми кровотечениями или необходимостью выполнения экстренного хирургического вмешательства или инвазивной процедуры во время приема препарата ПРАДАКСА, а также у 234 здоровых добровольцев в исследовании G-фазы. Кроме того, 359 пациентов были включены в полную программу наблюдения за применением идаруцизумама для сбора данных о моделировании его применения в реальных условиях. Одни педиатрический пациент продолжил терапию в рамках исследования детской безопасности. Побочные реакции не выявлены. **Условия хранения.** Хранить при температуре 2-8°С в картонной упаковке для защиты от света. **Срок годности:** 3 года. **Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению.**



Клинический случай / Clinical case

## Сочетанные операции на брюшном отделе аорты и желчных путях

А.С. Ивандаев<sup>✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-7317-4066>, [ivandaev@yandex.ru](mailto:ivandaev@yandex.ru)А.М. Кузнецов, <https://orcid.org/0000-0003-1242-5324>, [zahlam@yandex.ru](mailto:zahlam@yandex.ru)М.И. Васильченко, <https://orcid.org/0000-0002-1916-4449>, [gkb-konchalovskogo@zdrav.mos.ru](mailto:gkb-konchalovskogo@zdrav.mos.ru)

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

### Резюме

В исследовании представлен клинический случай выполнения сочетанного хирургического лечения пациента, имеющего аневризму брюшного отдела аорты и желчнокаменную болезнь. Подобное сочетание заболеваний встречается нередко, а опытом выполнения одномоментных операций обладают единичные центры. Как правило, в литературе можно найти наблюдения или описания небольших серий операций. Одним из наиболее существенных сдерживающих факторов для выполнения сочетанных операций является потенциальный риск инфицирования синтетического протеза за счет контаминации протеза при удалении желчного пузыря. Анализируя имеющуюся литературу, данной позиции придерживается большинство авторов, которые пропагандируют этапное лечение данной группы пациентов. С другой стороны, разделение лечения двух заболеваний на этапы может быть сопряжено со специфическими осложнениями не оперированной патологии. Так, рядом авторов описаны случаи разрыва аневризмы аорты после холецистэктомии. Аналогично существуют публикации, в которых указывается на связь обострения желчнокаменной болезни с выполненной резекцией аневризмы аорты. Противоречивые результаты и различные точки зрения на потенциально возможные риски, связанные с одномоментным и этапным подходами лечения данной группы пациентов, требуют проведения анализа и определения оптимальной хирургической техники с целью минимизации рисков инфекционных осложнений, разрыва аневризмы аорты и обострения желчнокаменной болезни. На основании представленного наблюдения и проведенного анализа результатов других авторов мы пришли к выводу, что выполнение сочетанных вмешательств может быть безопасно реализовано. Основным условием безопасного выполнения подобных операций является соблюдение определенной этапности вмешательства, что позволит свести к минимуму риски инфицирования протеза.

**Ключевые слова:** аневризма аорты, протезирование аорты, холецистит, холецистэктомия, сочетанные операции

**Для цитирования:** Ивандаев А.С., Кузнецов А.М., Васильченко М.И. Сочетанные операции на брюшном отделе аорты и желчных путях. *Атеротромбоз*. 2021;11(2):88–93. <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2021-11-2-88-93>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Simultaneous operations on abdominal aorta and biliary tract

Alexander S. Ivandaev<sup>✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-7317-4066>, [ivandaev@yandex.ru](mailto:ivandaev@yandex.ru)Alexander M. Kuznetsov, <https://orcid.org/0000-0003-1242-5324>, [zahlam@yandex.ru](mailto:zahlam@yandex.ru)Mikhail I. Vasilchenko, <https://orcid.org/0000-0002-1916-4449>, [gkb-konchalovskogo@zdrav.mos.ru](mailto:gkb-konchalovskogo@zdrav.mos.ru)

Konchalovsky City Clinical Hospital; 2, Bldg. 1, Kashtanovaya alley, Zelenograd, 124489, Russia

### Abstract

In this study we present a clinical case of simultaneous surgical treatment of a patient with an abdominal aorta aneurysm and cholelithiasis. Such a combination of diseases is rather common, but few centres have experience in performing simultaneous operations. In the literature, one can usually find observations or descriptions of small series of operations. The potential risk of infection of a synthetic prosthesis due to contamination of the prosthesis during cholecystectomy is one of the most significant constraining factors for performing simultaneous operations. Review of the available literature showed that most of the authors who promoted the staged treatment of this group of patients adhered to this position. On the other hand, dividing the treatment of two diseases into stages may be associated with specific complications of unoperated pathology. For instance, some authors described cases of aortic aneurysm rupture after cholecystectomy. On the other hand, there are publications that indicate the association between exacerbation of gallstone disease and resection of the aortic aneurysm. Contradicting outcomes and different points of view on potential risks associated with simultaneous and staged treatment approaches for this group of patients require analysis and determination of the optimal surgical technique to minimize the risks of infectious complications, aortic aneurysm rupture and exacerbation of cholelithiasis. Based on the presented observation and the other authors' review of the outcomes, we concluded that the simultaneous

operations can be performed without risk. The compliance with a stage-by-stage approach to the operation which will minimize the risks of infection of the prosthesis is the main condition for the safe performance of such operations.

**Keywords:** aortic aneurysm, aortic prosthesis, cholecystitis, cholecystectomy, simultaneous operations

**For citation:** Ivandaev A.S., Kuznetsov A.M., Vasilchenko M.I. Simultaneous operations on abdominal aorta and biliary tract. *Aterotromboz = Atherothrombosis*. 2021;11(2):88–93. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2021-11-2-88-93>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Одномоментное наличие нескольких заболеваний, требующих оперативного лечения, может оказаться трудной тактической и хирургической задачей, требующей взвешенной оценки потенциальной пользы и риска при этапном и сочетанном вмешательстве. Особое затруднение представляет наличие аневризмы брюшного отдела аорты при патологии желудочно-кишечного тракта, что требует хирургической коррекции.

Выполнение сочетанных операций на желудочно-кишечном тракте с резекцией аорты, теоретически, может привести к обсеменению графта и развитию инфекции протеза. Данного недостатка лишена этапная тактика лечения сочетанных заболеваний, однако возникает риск обострения абдоминальной патологии или разрыва аневризмы аорты.

Ниже мы представляем клиническое наблюдение сочетанной операции у больного желчнокаменной болезнью и аневризмой брюшного отдела аорты.

## КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациент Б., 75 лет, госпитализирован в отделение сердечно-сосудистой хирургии Городской клинической больницы имени М.П. Кончаловского в январе 2021 г. При поступлении жалоб не предъявлял. Из анамнеза известно, что в течение последних 5 лет страдает желчнокаменной болезнью с частыми рецидивами. При обследовании по месту жительства по данным ультразвукового (УЗИ) исследования выявлена аневризма правой общей подвздошной артерии, в связи с чем рекомендована

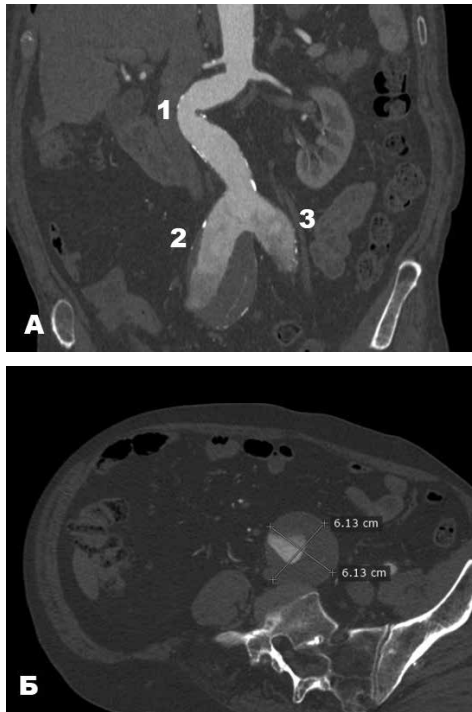
резекция аневризмы с протезированием первым этапом.

Объективно состояние удовлетворительное, при пальпации определяется расширенная пульсация в правой подвздошной области. При обследовании по данным компьютерной томографии (КТ) выявлена извитость инфраренального отдела аорты с девиацией вправо, диаметр аорты ниже почечных артерий составил 20 мм, диаметр перед бифуркацией – 25 мм. Диаметр общей подвздошной артерии справа – 61 мм, слева – 30 мм, диаметр наружных подвздошных артерий с двух сторон – 10–11 мм (рис. 1). По данным УЗИ выявлено следующее: желчный пузырь 47 x 16 мм, стенки утолщены до 3–4 мм, инфильтрация в области тела и шейки пузыря. Просвет неоднородный, визуализируются единичные камни до 4 мм в диаметре, внутри- и внепеченочные желчные протоки не расширены.

Окончательный диагноз: основной диагноз – аневризма общих подвздошных артерий и внутренней подвздошной артерии справа; фоновый диагноз – гипертоническая болезнь 3-й стадии, артериальная гипертензия 2-й степени, 4 риск ССО; сопутствующие заболевания – хроническая сердечная недостаточность 2 ФК по НУНА, хронический калькулезный холецистит.

Учитывая абсолютные показания к резекции аневризмы подвздошных артерий и холецистэктомии, принято решение о выполнении сочетанной операции. Ход операции: доступ – полная срединная лапаротомия; продольно вскрыта париетальная брюшина в левом брыжечном синусе; выделен брюшной отдел аорты,

**РИСУНОК 1. КТ-ангиография**  
**FIGURE 1. CT-angiography**



А – коронарная проекция: 1 – изгиб инфраренального отдела аорты; 2 – аневризма правой общей подвздошной артерии; 3 – левая общая подвздошная артерия. Б – мультипланарная реконструкция построена по продольной оси правой общей подвздошной артерии  
A – coronal plane: 1 – infrarenal aorta curvature; 2 – right common iliac artery aneurysm; 3 – left common iliac artery. B – multiplanar reconstruction adjusted by right common iliac artery long axis

выявлена девиация инфраренального отдела аорты вправо на границе верхней и средней трети (рис. 2А); выделена нижняя брыжеечная артерия. При дальнейшем выделении бифуркации аорты и подвздошных артерий отмечается умеренный фиброз мягких тканей. Выделены обе общие подвздошные артерии, правая диаметром до 60–70 мм, левая – до 30 мм (рис. 2А). Наружные подвздошные артерии диаметром до 10 мм, мягкие, отчетливо пульсируют.

**РИСУНОК 2. Интраоперационные фотографии**  
**FIGURE 2. Intraoperative picture**



А – выделен инфраренальный отдел аорты и подвздошные артерии: 1 – изгиб инфраренального отдела аорты; 2 – аневризма правой общей подвздошной артерии; 3 – левая общая подвздошная артерия. Б – вид послеоперационной раны после бифуркационного протезирования  
A – infrarenal aorta and iliac arteries: 1 – infrarenal aorta curvature; 2 – right common iliac artery aneurysm; 3 – left common iliac artery. B – view after bypass grafting

После внутривенного введения 5000 ЕД гепарина был пережат инфраренальный отдел аорты ниже почечных артерий и перед бифуркацией аорты. Аорта поперечно пересечена между ее девиацией и проксимальным зажимом. Дистальный отдел аорты ушит наглухо. Сформирован проксимальный анастомоз между инфраренальным отделом аорты и основной ветвью бифуркационного протеза Intergard 20x10x10 мм по типу конец в конец непрерывным обвивным швом полипропиленовой нитью 5/0. Проверка анастомоза на герметичность. Далее пережата левая наружная подвздошная артерия, последняя пересечена между зажимами. Проксимальная культя артерии перевязана и прошита. Сформирован левый дистальный анастомоз между левой ветвью протеза и наружной подвздошной артерией по типу конец в конец непрерывным обвивным швом полипропиленовой нитью 5/0. Пушен

кровоток в левую нижнюю конечность, время ишемии составило 51 мин. Аналогичным образом сформирован анастомоз между правой браншей протеза и правой наружной подвздошной артерией, время ишемии правой нижней конечности – 69 мин. После пуска кровотока анастомозы герметичны, бранши протеза и наружные подвздошные артерии отчетливо пульсируют (рис. 2Б). Аневризма правой общей подвздошной артерии частично резецирована и плицирована. Забрюшинное пространство дренировано и наглухо ушито.

После ушивания заднего листка брюшины начат второй этап операции. При ревизии желчного пузыря определяется выраженный спаечный процесс между пузырем, петлями тонкой кишки и большим сальником. Желчный пузырь не напряжен, заполнен единичными конкрементами, общий желчный проток не расширен, конкременты в протоках не определяются. Выполнен адгезиолизис, желчный пузырь освобожден от спаек. Пузырная артерия и пузырный проток клипированы и пересечены. Желчный пузырь удален, выполнен тщательный гемостаз ложа пузыря, ложе пузыря дренировано. Послойное ушивание лапаротомной раны.

Послеоперационный период протекал без особенностей, гемодинамических нарушений, связанных с пережатием аорты и артерий почек, не наблюдалось. По данным микробиологического обследования содержимого желчного пузыря, рост микрофлоры не выявлен, лабораторных и клинических признаков инфекции не наблюдалось.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно популяционным исследованиям, распространенность аневризмы брюшного отдела аорты у мужчин в возрасте от 67,7 до 72,7 лет встречается в 4,0–7,7% [1–5]. Исследования UKSAT и ADAM продемонстрировали, что послеоперационная летальность при резекции аневризмы брюшного отдела аорты может

достигать 2,7–5,6% [6, 7]. Наличие сопутствующих заболеваний у больных аневризмой аорты не является редкостью. По данным ряда авторов, частота желчнокаменной болезни в данной группе пациентов составляет 1,9–10% [8, 9].

Особый интерес представляет результат исследований R.J. Swanson et al. и V.W. Vanek, где показано, что выполнение лапаротомии по поводу абдоминальной патологии у пациентов с сопутствующей аневризмой аорты сопряжено с высоким риском разрыва [10, 11]. С другой стороны, резекция аневризмы аорты у пациентов с желчнокаменной болезнью сопряжена с повышенным риском обострения холецистита. Так, по данным K. Ouriel et al. у 11 пациентов, оперированных по поводу аневризмы брюшного отдела аорты с желчнокаменной болезнью в анамнезе в ближайшем послеоперационном периоде, наблюдалось 2 рецидива острого холецистита, один из которых привел в билиарному сепсису [12]. Аналогичные результаты получили и другие авторские коллективы [13–14].

Учитывая повышенный риск осложнений, связанный с отсутствием коррекции сочетанного заболевания, при этапной тактике лечения, изучается целесообразность одномоментных операций [8–10, 13, 14]. Единственным тормозящим фактором для признания сочетанных операций на брюшном отделе аорты и желчных путях является потенциальный риск контаминации протеза и развитие парапротезной инфекции [12]. Несмотря на кажущийся риск инфекции протеза, в доступной литературе описано всего 2 случая инфекции протеза при сочетанных операциях [12, 13]. Причем K. Ouriel et al. в одном из своих исследований отмечают, что если холецистэктомия выполняется после протезирования аорты, но до ушивания заднего листка брюшины, это потенциально может послужить причиной инфекции протеза [12]. Данную позицию разделяет большинство авторов, отмечая, что при соблюдении этапности вмешательства можно минимизировать риски инфекционных осложнений [8–12].

**ТАБЛИЦА. Результаты сочетанных операций по поводу аневризмы аорты и желчнокаменной болезни****TABLE. Outcomes of concurrent aortic aneurysm and cholecystectomy surgery**

Авторы	Число операций	Инфекция протеза (n)	Госпитальная летальность (n)
C. Innocenti et al. (1989) [15]	16	0	0
K. Ouriel et al. (1983) [12]	18	1	1
Б.П. Дудкин и др. (2011) [16]	14	0	0
T.H. Brown, J.F. Kelly (1992) [17]	32	0	1
L.K. Bickerstaff et al. (1984) [13]	53	1	2
W.H. Heydorn, W.H. Moncrief (1992) [18]	191	0	12

В табл. представлены результаты сочетанных вмешательств, из которых видно, что риски инфекционных осложнений низкие, а данный подход может быть рекомендован больным аневризмой аорты и желчнокаменной болезнью.

Для минимизации риска парапротезной инфекции первым этапом рекомендуют выполнение сосудистой реконструкции и дренирование забрюшинного пространства и глухим ушиванием заднего листка брюшины с целью изолирования протеза от брюшной полости. Далее необходимо выполнить холецистэктомию, дренирование подпеченочного пространства и ушивание лапаротомной раны.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При соблюдении определенной этапности выполнение сочетанных операций по поводу аневризмы брюшного отдела аорты и желчнокаменной болезни не сопряжено с повышенным риском инфицирования протеза. В то же время изолированное вмешательство по поводу аневризмы аорты или желчнокаменной болезни имеет повышенный риск осложнений со стороны не оперированной патологии.

Поступила / Received 05.08.2021

Поступила после рецензирования / Revised 07.09.2021

Принята в печать / Accepted 09.09.2021

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Scott R.A., Wilson N.M., Ashton H.A., Kay D.N. Influence of screening on the incidence of ruptured abdominal aortic aneurysm: 5-year results of a randomized controlled study. *BJS*. 1995;82(8):1066–1070. <https://doi.org/10.1002/bjs.1800820821>.
2. Ashton H.A., Buxton M.J., Day N.E., Kim L.G., Marteau T.M., Scott R.A. et al. Multicentre Aneurysm Screening Study Group. The Multicentre Aneurysm Screening Study (MASS) into the effect of abdominal aortic aneurysm screening on mortality in men: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002;360(9345):1531–1539. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)11522-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)11522-4).
3. Lindholt J.S., Juul S., Fasting H., Henneberg E.W. Screening for abdominal aortic aneurysms: single centre randomised controlled trial. *BMJ*. 2005;330(7494):750. <https://doi.org/10.1136/bmj.38369.620162.82>.
4. Norman P.E., Jamrozik K., Lawrence-Brown M.M., Le M.T., Spencer C.A., Tuohy R.J. et al. Population based randomised controlled trial on impact of screening on mortality from abdominal aortic aneurysm. *BMJ*. 2004;329(7477):1259. <https://doi.org/10.1136/bmj.329.7477.1259>.
5. LeFevre M.L. Screening for abdominal aortic aneurysm: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2014;161(4):281–290. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.18928>.
6. Prinssen M., Verhoeven E.L., Buth J., Cuypers P.W., van Sambeek Prinssen M., Verhoeven E.L., Buth J. et al. A randomised trial comparing conventional and endovascular repair of abdominal aortic aneurysms. *N Engl J Med*. 2004;351(16):1607–1618. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa042002>.



7. Holt P.J., Poloniecki J.D., Loftus I.M., Michaels J.A., Thompson Holt P.J., Poloniecki J.D. et al. Epidemiological study of the relationship between volume and outcome after abdominal aortic aneurysm surgery in the UK from 2000 to 2005. *Br J Surg.* 2007;94(4):441–448. <https://doi.org/10.1002/bjs.5725>.
8. Белов Ю.В., Комаров Р.Н., Степаненко А.Б., Мкртчян А.Н. Аневризма аорты и желчнокаменная болезнь: необходима ли одномоментная операция? *Хирургия. Журнал имени Н.И. Пирогова.* 2010;(2):64–65. Режим доступа: [https://www.mediasphera.ru/issues/khirurgiya-zhurnal-im-n-i-pirogova/2010/2/030023-12072010211?sphrase\\_id=72302](https://www.mediasphera.ru/issues/khirurgiya-zhurnal-im-n-i-pirogova/2010/2/030023-12072010211?sphrase_id=72302).  
Belov Yu.V., Komarov R. N., Stepanenko A.B., Mkrtychyan A.N. Necessity of simultaneous surgery for aortic aneurism and cholelithiasis. *Khirurgiya. Zhurnal imeni N.I. Pirogova = Pirogov Russian Journal of Surgery.* 2010;(2):64–65. (In Russ.) Available at: [https://www.mediasphera.ru/issues/khirurgiya-zhurnal-im-n-i-pirogova/2010/2/030023-12072010211?sphrase\\_id=72302](https://www.mediasphera.ru/issues/khirurgiya-zhurnal-im-n-i-pirogova/2010/2/030023-12072010211?sphrase_id=72302).
9. Hugh T.B., Masson J., Graham A.R., Tracy G.D. Combined gastrointestinal and abdominal aortic aneurysm operations. *Aust N Z J Surg.* 1988;58(10):805–810. <https://doi.org/10.1111/j.1445-2197.1988.tb00984.x>.
10. Vanek V.W. Combining abdominal aortic aneurysmectomy with gastrointestinal or biliary surgery. *Am Surg.* 1988;54(5):290–296. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3364867>.
11. Swanson R.J., Littooy F.N., Hunt T.K., Stoney R.J. Laparotomy as a precipitating factor in the rupture of intra-abdominal aneurysms. *Arch Surg.* 1980;115(3):299–304. <https://doi.org/10.1001/archsurg.1980.01380030045010>.
12. Ouriel K., Ricotta J.J., Adams J.T., Deweese J.A. Management of cholelithiasis in patients with abdominal aortic aneurysm. *Ann Surg.* 1983;198(6):717–719. <https://doi.org/10.1097/0000658-198312000-00009>.
13. Bickerstaff L.K., Hollier L.H., Van Peenen H.J., Melton L.J., Pairolero P.C., Cherry K.J. Abdominal aortic aneurysm repair combined with a second surgical procedure--morbidity and mortality. *Surgery.* 1984;95(4):487–491. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6710343>.
14. String S.T. Cholelithiasis and aortic reconstruction. *J Vasc Surg.* 1984;1(5):664–669. [https://doi.org/10.1016/0741-5214\(84\)90135-6](https://doi.org/10.1016/0741-5214(84)90135-6).
15. Innocenti C., Defraigne J.O., Limet R. [Aortic surgery in the presence of cholelithiasis. Should simultaneous cholecystectomy be performed?] *J Chir (Paris).* 1989;126(3):159–162. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2659604>.
16. Дудкин В.П., Буткевич А.Ц., Рыбаков В.В., Панько, В.Я. Одномоментные вмешательства у больных с инфраренальной аневризмой брюшного отдела аорты. *Хирургия. Журнал имени Н.И. Пирогова.* 2011;(2):11–14. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/khirurgiya-zhurnal-im-n-i-pirogova/2011/2/030023-1207201122>.
17. Dudkin V.P., Butkevich A.Ts., Rybakov V.V., Panko V.Ia. Simultaneous operations in patients with infrarenal aortic aneurism. *Khirurgiya. Zhurnal imeni N.I. Pirogova = Pirogov Russian Journal of Surgery.* 2011;(2):11–14. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/khirurgiya-zhurnal-im-n-i-pirogova/2011/2/030023-1207201122>.  
Brown T.H., Kelly J.F. Synchronous aortic and gastrointestinal surgery. *Br J Surg.* 1992;79(10):1017–1078. <https://doi.org/10.1002/bjs.1800791010>.
18. Heydorn W.H., Moncrief W.H. Simultaneous reconstruction of the abdominal aorta and cholecystectomy. A peer review perspective. *West J Med.* 1992;157(5):569–571. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1022046>.

#### Информация об авторах:

**Ивандаев Александр Сергеевич**, к.м.н., сердечно-сосудистый хирург, Городская клиническая больница имени М.П. Кончаловского; 124489, Россия, Зеленоград, Каштановая аллея, д. 2, стр. 1; [ivandaev@yandex.ru](mailto:ivandaev@yandex.ru)

**Кузнецов Александр Михайлович**, к.м.н., заведующий отделением сердечно-сосудистой хирургии, Городская клиническая больница имени М.П. Кончаловского; 124489, Россия, Зеленоград, Каштановая аллея, д. 2, стр. 1; [zahlam@yandex.ru](mailto:zahlam@yandex.ru)

**Васильченко Михаил Иванович**, д.м.н., заместитель главного врача по хирургической помощи, Городская клиническая больница имени М.П. Кончаловского; 124489, Россия, Зеленоград, Каштановая аллея, д. 2, стр. 1; [gkb-konchalovskogo@zdrav.mos.ru](mailto:gkb-konchalovskogo@zdrav.mos.ru)

#### Information about the authors:

**Alexander S. Ivandaev**, Cand. Sci. (Med.), Cardiovascular Surgeon, Konchalovsky City Clinical Hospital; 2, Bldg. 1, Kashtanovaya Alley, Zelenograd, 124489, Russia; [ivandaev@yandex.ru](mailto:ivandaev@yandex.ru)


**Alexander M. Kuznetsov**, Cand. Sci. (Med.), Head of Department of Cardiovascular Surgery, Konchalovsky City Clinical Hospital; 2, Bldg. 1, Kashtanovaya Alley, Zelenograd, 124489, Russia; [zahlam@yandex.ru](mailto:zahlam@yandex.ru)

**Mikhail I. Vasilchenko**, Dr. Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for Surgical Care, Konchalovsky City Clinical Hospital; 2, Bldg. 1, Kashtanovaya Alley, Zelenograd, 124489, Russia; [gkb-konchalovskogo@zdrav.mos.ru](mailto:gkb-konchalovskogo@zdrav.mos.ru)



Сообщение / Report

## Антикоагулянты в лечении тромбоза поверхностных вен нижних конечностей: возможности и ограничения

И.С. Явлов , <https://orcid.org/0000-0003-2816-1183>, IYavelov@gnicpm.ruК.А. Капериз, <https://orcid.org/0000-0002-8411-8609>, KKaperiz@gnicpm.ruО.М. Драпкина, <http://orcid.org/0000-0002-4453-8430>, odrapkina@gnicpm.ru

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

### Резюме

В статье представлен критический анализ результатов трех проспективных рандомизированных контролируемых исследований по использованию антикоагулянтов у больных с острым тромбозом поверхностных вен нижних конечностей с использованием фондапаринуса натрия (CALISTO), с использованием различных доз парнапарина натрия (STEFLEX) и по сопоставлению эффективности и безопасности фондапаринуса натрия и профилактической дозы перорального антикоагулянта ривароксабана (SURPRISE).


Полученные в этих клинических испытаниях факты свидетельствуют, что при тромбозе поверхностных вен нижних конечностей с локализацией тромба дальше 3 см от сафено-фemorального и/или сафено-подколенного соустья следует использовать невысокие дозы антикоагулянтов как минимум в течение 1,5 мес. Однако лечение антикоагулянтами, судя по всему, не предупреждает прогрессирование венозного тромбоза после их отмены, поэтому у больных с сохраняющимися факторами риска разумно рассмотреть продленное лечение. По-видимому, это относится прежде всего к больным с варикотромбофлебитом, тромбозами поверхностных или глубоких вен нижних конечностей в анамнезе, семейным анамнезом венозных тромбозомболических осложнений, а также, возможно, более широкому контингенту больных высокого риска, не представленных в исследованиях CALISTO и STEFLUX (с активным злокачественным новообразованием, продолжающейся противоопухолевой терапией, выраженной хронической сердечной или дыхательной недостаточностью, невозможностью отмены гормональной заместительной терапии, аутоиммунным заболеванием). Согласно накопленным фактам в лечении тромбоза поверхностных вен нижних конечностей с локализацией дальше 3 см от сафено-фemorального и/или сафено-подколенного соустья эффективны и в достаточной степени безопасны подкожные инъекции фондапаринуса натрия, промежуточные дозы низкомолекулярного гепарина и прямой пероральный антикоагулянт ривароксабан в дозе 10 мг 1 раз в сутки. Вопросы о целесообразности увеличения доз антикоагулянтов для дальнейшего снижения частоты прогрессирования ТПВ во время лечения и оптимальной длительности их использования остаются открытыми.

**Ключевые слова:** венозный тромбоз, тромбоз поверхностных вен, фондапаринукс, гепарин, низкомолекулярный гепарин, парнапарин, ривароксабан

**Для цитирования:** Явлов И.С., Капериз К.А., Драпкина О.М. Антикоагулянты в лечении тромбоза поверхностных вен нижних конечностей: возможности и ограничения. *Атеротромбоз*. 2021;11(2):94–102. <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2021-11-2-94-102>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Anticoagulants in the treatment of superficial vein thrombosis of lower limbs: possibilities and limitations

Igor S. Yavelov , <https://orcid.org/0000-0003-2816-1183>, IYavelov@gnicpm.ruKonstantin A. Kaperiz, <https://orcid.org/0000-0002-8411-8609>, KKaperiz@gnicpm.ruOksana M. Drapkina, <http://orcid.org/0000-0002-4453-8430>, odrapkina@gnicpm.ru

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

### Abstract

This article presents a critical analysis of the results of three prospective randomized controlled trials of anticoagulant use in patients with superficial vein thrombosis of lower limbs CALISTO using fondaparinux sodium, STEFLUX using different doses of parnaparin sodium, and SURPRISE comparing the effectiveness and safety of fondaparinux sodium and the preventive dose of the oral anticoagulant rivaroxaban.

Evidence from these clinical trials suggests that low-dose anticoagulants should be used for at least 1.5 months in superficial vein thrombosis of lower limbs with thrombus localization beyond 3 cm from the saphenofemoral and/or saphenopopliteal junction. However, anticoagulant treatment does not appear to prevent the progression of venous thrombosis after withdrawal, so in patients with persisting risk factors, it is reasonable to consider extended treatment. This seems to apply primarily to patients with superficial thrombophlebitis, a history of superficial or deep venous thrombosis in the lower extremities, a family history of venous thromboembolic complications, and possibly a broader contingent of high-risk patients, not represented in the CALISTO and STEFLUX studies (with active malignancy, ongoing anticancer therapy, severe chronic heart or respiratory failure, inability to withdraw hormone replacement therapy, autoimmune disease). According to the accumulated evidence, subcutaneous injections of fondaparinux sodium, intermediate doses of low molecular weight heparin, and direct oral anticoagulant rivaroxaban in the dose of 10 mg once a day are effective and sufficiently safe in the treatment of superficial vein thrombosis of lower limbs with localization beyond 3 cm from the saphenofemoral and/or saphenopopliteal junction. Questions about the feasibility of increasing the doses of anticoagulants to further reduce the rate of superficial thrombophlebitis - progression during treatment and the optimal duration of their use remain open.

**Keywords:** venous thrombosis, superficial vein thrombosis, fondaparinux, heparin, low molecular weight heparin, parnaparin, rivaroxaban

**For citation:** Yavelov I.S., Kaperiz K.A., Drapkina O.M. Anticoagulants in the treatment of superficial vein thrombosis of lower limbs: possibilities and limitations. *Aterotromboz = Atherothrombosis*. 2021;11(2):94–102. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2021-11-2-94-102>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Миграция тромба из глубоких вен нижних конечностей (ТГВ) – основная причина эмболизации легочных артерий. Соответственно, важнейшая цель медикаментозного лечения ТГВ – предотвратить проксимальное распространение тромбоза и тромбоемболию легочных артерий (ТЭЛА). По современным представлениям, для этого необходимо использовать достаточно высокие (лечебные) дозы антикоагулянтов как минимум в течение 3 мес. вне зависимости от локализации тромба [1–5]. Тромбоз поверхностных вен нижних конечностей (ТПВ) сам по себе не эмболоопасен, однако существует вероятность распространения тромба в систему глубоких вен. Этот риск наиболее велик при локализации тромба у сафено-фemorального или сафено-подколенного соустья, а также, возможно, вблизи перфорантной вены. Соответственно, при ТПВ также есть основания использовать антикоагулянты, однако долгое время было не ясно, насколько они необходимы, какие дозы предпочтительны и как долго их надо использовать. Некоторая ясность появилась после публикации результатов крупного клинического исследования CALISTO [6].

## РАНДОМИЗИРОВАННЫЕ КОНТРОЛИРУЕМЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ АНТИКОАГУЛЯНТОВ ПРИ ТРОМБОЗЕ ПОВЕРХНОСТНЫХ ВЕН НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

### Исследование CALISTO

В проспективное многоцентровое (171 лечебное учреждение) международное (17 стран) рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование CALISTO были включены 3 002 больных в возрасте 18 лет и старше с острым ТПВ с симптомами длиной как минимум 5 см, подтвержденным компрессионной ультрасонографией [6]. К основным критериям невключения относили время от начала симптомов более 3 нед.; ТПВ в пределах 3 см от сафено-фemorального соустья; эпизод тромбоза ТПВ в ближайшие 3 мес.; лечение злокачественного новообразования в предшествующие 6 мес.; ТГВ или ТЭЛА в предшествующие 6 мес.; использование НПВС более чем 72 ч для лечения данного эпизода венозного тромбоза; ТПВ, связанный со склеротерапией; крупная операция в ближайшие 3 мес.; решение хирурга выполнить перевязку или удаление вены; тяжелая

печеночная недостаточность; клиренс креатинина ниже 30 мл/мин; концентрация тромбоцитов в крови ниже 100 000 на мм<sup>3</sup>.

Средний возраст включенных больных составлял 57 лет, наличие варикотромбофлебита отмечено в 89% случаев, повторного ТГВ – в 12%, ТГВ/ТЭЛА в анамнезе – у 7%. Большая подкожная вена была вовлечена в тромбоз у 93%, тромб локализовался только ниже колена у 55%. Наиболее распространенным фактором риска венозного тромбоза было ожирение (средний индекс массы тела составлял 29 кг/м<sup>2</sup>, индекс массы тела 30 кг/м<sup>2</sup> зафиксирован у 37% больных), в то время как частота других факторов риска оказалась невысокой: хроническая сердечная или дыхательная недостаточность у 7% больных, аутоиммунное заболевание у 0,8%, острое инфекционное заболевание у 0,6%, травма у 1%, известная тромбофилия у 1,2%, злокачественные новообразования в анамнезе у 2%, прием пероральных контрацептивов или гормонально-заместительная терапия у 2,8%. Практически все больные (99,3%) лечились амбулаторно.

Таким образом, очевидно, что в это клиническое испытание включали больных с достаточно большими размерами тромба (как минимум 5 см) с локализацией в основном в большой подкожной вене и не включали больных с наиболее высоким риском прогрессирования тромбоза и его распространения на систему глубоких вен с локализацией тромба близко к сафено-фemorальному соустью, ранним рецидивом, наличием активного злокачественного новообразования и большинства других факторов риска венозного тромбоза (за исключением ожирения). Соответственно, полученный результат нельзя распространять на больных с более высоким риском прогрессирования ТПВ. Больные должны были получать подкожные инъекции фондапаринукса натрия в дозе 2,5 мг 1 раз в сутки или плацебо. Помимо этого, у части больных в обеих группах

использовались компрессионный трикотаж (83%), анальгетики (28%), НПВС местно (41%), ацетилсалициловая кислота или другие антиагреганты (22%).

В качестве первичной конечной точки, характеризующей эффективность, рассматривали сумму случаев смерти, ТГВ с симптомами, ТЭЛА с симптомами, распространения тромбоза к соустью с симптомами или рецидива ТПВ с симптомами до дня 47. В качестве первичной конечной точки, характеризующей безопасность, рассматривали крупные кровотечения до 47-го дня или при более раннем прекращении исследования – до 4 сут. от последней инъекции изучаемых препаратов. В дальнейшем все больные наблюдались вплоть до 77-го дня после включения в исследование.

Сумма случаев смерти, ТГВ или ТЭЛА с симптомами, распространения тромбоза к соустью с симптомами или рецидива ТПВ с симптомами до 47-го дня была ниже в группе фондапаринукса натрия (0,9% против 5,9% в группе плацебо), что соответствовало относительно высокому риску (ОР) 0,15 при 95% границах доверительного интервала (ДИ) 0,74–0,92 ( $p < 0,001$ ). По смертности различий между группами не было, однако все остальные компоненты первичной конечной точки достоверно реже отмечались в группе фондапаринукса. Кроме того, в группе фондапаринукса реже прибегали к хирургическому лечению ТГВ (0,7 и 3,8% соответственно; ОР 0,19 при 95% границах ДИ 0,10–0,37;  $p < 0,001$ ). Эти различия сохранялись и при продлении наблюдения до 77-го дня после начала исследования.

Преимущество фондапаринукса натрия перед плацебо отмечено во всех проанализированных подгруппах (в возрасте моложе 65, 65–75 и старше 75 лет; у мужчин и женщин; у больных с массой тела ниже 50, 50–100 и выше 100 кг; у больных с индексом массы тела ниже и выше 30 кг/м<sup>2</sup>; при клиренсе креатинина ниже 50, 50–80 и выше 80 мл/мин; при наличии

и отсутствии в анамнезе ТГВ/ТЭЛА; при наличии и отсутствии варикозно-расширенных вен нижних конечностей; при локализации ТПВ выше или только ниже колена; при расстоянии от тромба до сафено-фemorального соустья меньше и более 10 см).

Вместе с тем очевидно, что изученная доза фондапаринукса натрия существенно снижала, но не устраняла опасность прогрессирования венозного тромбоза – частота ТГВ с симптомами до 47-го дня составляла 0,2%, распространение ТПВ к сафено-фemorальному соустью – 0,3%, рецидив ТПВ с симптомами – 0,3%. Кроме того, в течение месяца после прекращения введения изучаемых препаратов у 5 человек из группы фондапаринукса натрия и у 6 человек из группы плацебо отмечено прогрессирование венозного тромбоза, что может указывать на недостаточную длительность применения антикоагулянта, а также то, что 45-дневное лечение антикоагулянтами не снижает риск рецидива ТПВ после прекращения лечения.

Частота крупных кровотечений оказалась крайне низкой (0,1%) и не различалась между группами. По частоте клинически значимых некрупных, малых и любых зарегистрированных кровотечений, а также частоте неблагоприятных явлений группы фондапаринукса натрия и плацебо статистически значимо не различалась.

Таким образом, исследование CALISTO продемонстрировало высокую эффективность и безопасность 45-дневных подкожных инъекций фондапаринукса натрия в дозе 2,5 мг 1 раз в сутки у амбулаторных больных с ТПВ в случаях, когда тромб не располагается ближе 3 см от сафено-фemorального соустья. Вместе с тем неизвестно, будет ли достаточным такое лечение у больных с более высоким риском прогрессирования ТПВ. Кроме того, утяжеление тромбоза в первый месяц после прекращения лечения фондапаринуксом может указывать на недостаточность 45-дневной антикоагулянтной терапии, по крайней мере у больных

с высоким риском рецидива венозных тромбоэмболических осложнений (сохраняющимися факторами риска).

Исследований препаратов гепарина, сопоставимых по размерам и «доказательности» с CALISTO, при ТПВ проведено не было [7]. Наиболее крупным из них является исследование STEFLUX [8].

### **Исследование STEFLUX**

В проспективное многоцентровое (16 лечебных учреждений в Италии) рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование STEFLUX были включены 664 больных в возрасте 18 лет и старше, с массой тела больше 50 и меньше 130 кг, при наличии острого ТПВ с симптомами длиной как минимум 4 см, подтвержденного компрессионной ультрасонографией [8]. К основным критериям невключения относили ТПВ в пределах 3 см от сафено-фemorального или сафено-подколенного соустья; ТПВ, связанный со склеротерапией, беременностью или в послеродовом периоде; активное злокачественное новообразование, химиотерапия или радиотерапия; хирургическое вмешательство в ближайшие 30 дней; использование антикоагулянтов более чем в течение 72 ч; хроническое использование НПВС; тяжелое заболевание печени; креатинин в крови выше 180 мкмоль/л; концентрация тромбоцитов в крови ниже 100 000 на мм<sup>3</sup> и другие противопоказания к антикоагулянтам.

Средний возраст включенных больных составлял 65 лет, наличие варикотромбофлебита отмечено в 75% случаев, повторного ТГВ – в 29%, ТГВ/ТЭЛА в анамнезе – у 9%. Большая подкожная вена была вовлечена в тромбоз у 91%, тромб локализовался ниже колена у 40%. Наиболее распространенным фактором риска венозного тромбоза было ожирение (средний индекс массы тела составлял 29 кг/м<sup>2</sup>, индекс массы тела > 30 кг/м<sup>2</sup> зафиксирован у 26% больных), в то время как частота других факторов риска

оказалась невысокой: иммобилизация у 1,5%, известная тромбофилия у 4,6%, семейный анамнез венозных тромбоэмболических осложнений у 12%, гормональная терапия у 4%. Лечение проводилось амбулаторно.

Больных рандомизировали к подкожному введению низкомолекулярного гепарина парнапарина натрия в дозе 8 500 МЕ 1 раз в сутки в течение 10 дней с последующим введением плацебо в течение 20 дней (промежуточная доза, краткосрочное лечение); 8 500 МЕ 1 раз в сутки в течение 10 дней с переходом на 6 400 МЕ 1 раз в сутки в течение 20 дней (промежуточная доза, 30-дневное лечение) и 4 250 МЕ 1 раз в сутки в течение 30 дней (профилактическая доза). Помимо этого, у части больных в обеих группах использовались компрессионный трикотаж (81%), НПВС местно или системно (18,5%).

В качестве первичной конечной точки, характеризующей эффективность, рассматривали сумму случаев ТГВ, ТЭЛА с симптомами, распространения тромбоза к соустью или рецидива ТПВ до 33-го дня. Для выявления прогрессирования ТГВ выполнялась компрессионная ультразвукография. В качестве первичной конечной точки, характеризующей безопасность, рассматривали крупные кровотечения. В дальнейшем все больные наблюдались вплоть до 93-го дня после включения в исследование.

Сумма случаев ТГВ, ТЭЛА с симптомами, распространения тромбоза к соустью или рецидива ТПВ до 33-го дня и за весь период наблюдения оказалась наиболее низкой в группе больных, рандомизированных к 30-дневным подкожным инъекциям наиболее промежуточной дозы парнапарина натрия (15,6, 1,8 и 7,3%, соответственно, для 33-го дня и 22,6, 8,7 и 14,3%, соответственно, для 93-го дня;  $p < 0,05$  для всех сравнений с наиболее длительным введением промежуточной дозы). Крупных кровотечений и случаев тромбоцитопении не было (наиболее частое осложнение – гематомы в местах

инъекций; по частоте их выявления группы статистически значимо не различались).

В течение 60 дней после прекращения введения изучаемых препаратов сумма случаев ТГВ с симптомами, ТЭЛА с симптомами, распространения тромбоза к соустью с симптомами или рецидива ТПВ с симптомами между группами существенно не различалась и была достаточно высокой – 8,4, 6,9 и 7,7% соответственно. Таким образом, в исследовании STEFLUX было показано, что у больных без высокого риска прогрессирования ТПВ наиболее эффективны промежуточные дозы низкомолекулярного гепарина, а также то, что 30-дневное лечение лучше 10-дневного. При этом настораживает высокая частота прогрессирования тромбоза в течение 2 мес. после 30-дневного лечения промежуточной дозой низкомолекулярного гепарина, что может указывать на целесообразность более длительного лечения антикоагулянтами, а также на то, что 30-дневное использование антикоагулянта не снижало риск рецидива ТПВ после прекращения лечения.

Прямые пероральные антикоагулянты при ТПВ малоизучены. Единственным более или менее крупным рандомизированным контролируемым клиническим испытанием препаратов этой группы при ТПВ является исследование SURPRISE [9].

### **Исследование SURPRISE**

В проспективное многоцентровое (27 лечебных учреждений в Германии) рандомизированное открытое исследование фазы 3b SURPRISE были включены 472 больных в возрасте 18 лет и старше с симптомами ТПВ выше колена длиной как минимум 5 см, подтвержденным компрессионной ультразвукографией, в сочетании как минимум с одним дополнительным фактором риска: возраст старше 65 лет, мужской пол, тромбоз вен нижних конечностей/ТЭЛА в анамнезе, активное злокачественное новообразование или злокачественное

новообразование в анамнезе, аутоиммунное заболевание, варикотромбофлебит [9].

К основным критериям невключения относили время от начала симптомов более 3 нед., ТПВ в пределах 3 см от сафено-фemorального соустья, лечение текущего эпизода антикоагулянтами (в терапевтической дозе более 3 дней, в профилактической – более 5 дней), ТГВ или ТЭЛА в анамнезе, тяжелая печеночная недостаточность, клиренс креатинина ниже 30 мл/мин, другие противопоказания к антикоагулянтам

Средний возраст включенных больных составлял 61 год, наличие варикотромбофлебита отмечено в 70% случаев, ТГВ/ТЭЛА или ТПВ в анамнезе – у 49%. Средний индекс массы тела составлял 29 кг/м<sup>2</sup>, аутоиммунное заболевание было у 1% больных, злокачественные новообразования – у 10%. На каждого больного приходилось в среднем по одному дополнительному фактору риска. Больные лечились амбулаторно. Таким образом, больные, включенные в исследование SURPRISE, в целом имели более высокий риск прогрессирования ТПВ, чем в исследованиях CALISTO и STEFLUX, в основном за счет большей частоты венозных тромбозов в анамнезе и возможности изучения больных с активным злокачественным новообразованием.

Больные должны были получать подкожные инъекции фондапаринукса натрия в дозе 2,5 мг 1 раз в сутки или прямой пероральный антикоагулянт ривароксабан в дозе 10 мг 1 раз в сутки в течение 45 дней. Системное применение НПВС в начале исследования отмечено в 10% случаев.

В качестве первичной конечной точки, характеризующей эффективность, рассматривали сумму случаев смерти, ТГВ с симптомами, ТЭЛА с симптомами, распространение тромбоза к сафено-фemorальному соустью с симптомами или рецидива ТПВ с симптомами до 45-го дня. Анализировались больные, у которых не отмечалось крупных отклонений от протокола клинического испытания. В качестве первичной

конечной точки, характеризующей безопасность, рассматривали крупные кровотечения до 45-го дня или при более раннем прекращении исследования – до 2 суток от последней дозы изучаемых препаратов. В дальнейшем все больные наблюдались вплоть до 90-го дня после включения в исследование.

Сумма случаев смерти, ТГВ или ТЭЛА с симптомами, распространение тромбоза к соустью с симптомами или рецидива ТПВ с симптомами до 45-го дня в группах фондапаринукса натрия и ривароксабана оказалась сопоставимой (2% против 3% соответственно;  $p$  для эквивалентности – 0,0025). Среди компонентов первичной конечной точки отмечались только ТГВ с симптомами и рецидив ТПВ с симптомами, других событий за 45 дней не произошло. Сумма неблагоприятных исходов через 90 дней после рандомизации составляла по 7% в каждой из групп при сохранении эквивалентности.

За 1,5 мес. после прекращения лечения антикоагулянтами у 11 человек из группы фондапаринукса натрия и 8 человек из группы ривароксабана отмечено прогрессирование венозного тромбоза (возникновение ТГВ с симптомами, распространение ТГВ до сафено-фemorального соустья, рецидив ТПВ), что соответствует результатам исследований CALISTO и STEFLUX, указывающим на недостаточную длительность применения антикоагулянта в течение 45 дней и неспособность краткосрочного лечения антикоагулянта предотвращать прогрессирование ТПВ после прекращения лечения.

Крупных кровотечений не было, по частоте менее существенных кровотечений и серьезных неблагоприятных событий статистически значимых различий между группами не было.

### **Факторы риска прогрессирования/рецидива ТПВ**

В исследовании STEFLUX были проанализированы предикторы возникновения

неблагоприятных исходов в первые 33 дня после рандомизации и при последующем наблюдении в течение 60 дней [10].

Независимыми предикторами суммы случаев ТГВ, ТЭЛА с симптомами, распространения тромбоза к соустью или рецидива ТПВ в первые 33 дня являлось использование промежуточной дозы парнапарина в течение 30 дней (отмечалось снижение ОР по сравнению с 10-дневным применением промежуточной дозы или 30-дневными инъекциями профилактической дозы) и наличие в анамнезе ТПВ и/или ТГВ и/или семейный анамнез венозных тромбоэмболических осложнений (ОР 2,6 при 95% границах ДИ 1,4–4,8;  $p = 0,003$ ).

Независимыми предикторами суммы случаев ТГВ с симптомами, ТЭЛА с симптомами, распространения тромбоза к соустью с симптомами или рецидива ТПВ с симптомами в течение 60 дней после прекращения введения изучаемых препаратов были наличие в анамнезе ТПВ и/или ТГВ и/или семейный анамнез венозных тромбоэмболических осложнений (ОР 1,9 при 95% границах ДИ 1,0–3,7;  $p = 0,048$ ) и варикоз поверхностных вен нижних конечностей (ОР 2,6 при 95% границах ДИ 1,3–5,0;  $p = 0,007$ ). Очевидно, это еще раз указывает на то, что 30-дневное лечение антикоагулянтами не способствует снижению риска прогрессирования ТПВ после их отмены, и возможные кандидаты на продление лечения антикоагулянтами – больные с тромбозами вен нижних конечностей в анамнезе, с семейным анамнезом венозных тромбоэмболических осложнений, с наличием варикотромбофлебита.

Длительность сохранения риска прогрессирования венозного тромбоза при ТПВ не ясна. С учетом данных исследования STEFLUX можно говорить о как минимум 3-месячном сохранении риска. Возможно, именно о такой длительности применения антикоагулянтов стоит говорить по меньшей мере у больных с ТПВ и высоким риском прогрессирования венозного тромбоза.

Следует также учитывать, что в рассматриваемые клинические исследования не включали больных с локализацией тромба ближе 3 см к сафено-фemorальному и/или сафено-подколенному соустью. В настоящее время такая локализация ТПВ приравнивается к ТГВ и требует использования лечебных доз антикоагулянтов в течение 45 дней [11]. Стоит ли в данном случае продлять лечение антикоагулянтами хотя бы на 3 мес., как это рекомендуется при ТГВ, неизвестно.

В рассматриваемые исследования включались больные с ТПВ протяженностью как минимум 4–5 см. Стоит ли модифицировать подходы при меньшей протяженности ТПВ, не ясно, однако до появления новых фактов отказ от применения антикоагулянтов у подобных больных видится нецелесообразным [11].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Опыт анализа результатов рандомизированных контролируемых исследований антикоагулянтов при тромбозе поверхностных вен нижних конечностей указывает на то, что, если тромб локализуется дальше 3 см от сафено-фemorального и/или сафено-подколенного соустья, следует использовать невысокие дозы антикоагулянтов как минимум в течение 1,5 мес. Однако лечение антикоагулянтами, судя по всему, не предупреждает прогрессирование венозного тромбоза после их отмены, поэтому у больных с сохраняющимися факторами риска разумно рассмотреть продленное лечение. По-видимому, это относится прежде всего к больным с варикотромбофлебитами, тромбозами поверхностных или глубоких вен нижних конечностей в анамнезе, семейным анамнезом венозных тромбоэмболических осложнений, а также, возможно, к более широкому контингенту больных высокого риска, не представленных в исследованиях CALISTO и STEFLUX (с активным злокачественным новообразованием, продолжающейся противопухолевой терапией, выраженной хронической



сердечной или дыхательной недостаточностью, невозможностью отмены гормональной заместительной терапии, аутоиммунным заболеванием). Согласно накопленным фактам в лечении тромбоза поверхностных вен нижних конечностей с локализацией дальше 3 см от сафено-фemorального и/или сафено-подколенного соустья эффективны и в достаточной степени безопасны подкожные инъекции фондапаринукса натрия 2,5 мг 1 раз в сутки, промежуточные дозы низкомолекулярного гепарина (в Российской Федерации по этому показанию одобрен только

парнапарин натрия) и прямой пероральный антикоагулянт ривароксабан в дозе 10 мг 1 раз в сутки (в Российской Федерации по этому показанию не одобрен). Вопросы о целесообразности увеличения доз антикоагулянтов для дальнейшего снижения частоты прогрессирования ТПВ во время лечения и оптимальной длительности их использования остаются открытыми.

Поступила / Received 25.10.2021

Поступила после рецензирования / Revised 09.11.2021

Принята в печать / Accepted 10.11.2021

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Konstantinides S.V., Meyer G., Becattini C., Bueno H., Geersing G.J., Harjola V.P. et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J*. 2020;41(4):543–603. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz405>.
2. Stevens S.M., Woller S.C., Kreuziger L.B., Bounameaux H., Doerschug K., Geersing G.J. et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease Second Update of the CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2021;S0012-3692(21)01507-5. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.07.055>.
3. Mazzolai L., Ageno W., Alatri A., Bauersachs R., Becattini C., Brodmann M. et al. Second consensus document on diagnosis and management of acute deep vein thrombosis: updated document elaborated by the ESC Working Group on aorta and peripheral vascular diseases and the ESC Working Group on pulmonary circulation and right ventricular function. *Eur J Prev Cardiol*. 2021;zwab088. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwab088>.
4. Ortel T.L., Neumann I., Ageno W., Beyth R., Clark N.P., Cuker A. et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood Adv*. 2020;4(19):4693–4738. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020001830>.
5. Kakkos S.K., Manjit G., Baekgaard N., Bauersachs R., Bellmunt-Montoya S., Black S.A. et al. Editor's Choice – European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2021 Clinical Practice Guidelines on the Management of Venous Thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2021;61(1):9–82. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2020.09.023>.
6. Decousus H., Prandoni P., Mismetti P., Bauersachs R.M., Boda Z., Brenner B. et al. Fondaparinux for the Treatment of Superficial-Vein Thrombosis in the Legs. *N Engl J Med*. 2010;363(13):1222–1232. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0912072>.
7. Duffett L., Kearon C., Rodger M., Carrier M. Treatment of Superficial Vein Thrombosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thromb Haemost*. 2019;119(13):479–489. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1677793>.
8. Cosmi B., Filippini M., Tonti D., Avruscio G., Ghirarduzzi A., Bucherini E. et al. A randomized double-blind study of low-molecular-weight heparin (parnaparin) for superficial vein thrombosis: STEFLUX (Superficial ThromboEmbolism and Fluxum). *J Thromb Haemost*. 2012;10(6):1026–1035. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2012.04727.x>.
9. Beyer-Westendorf J., Schellong S.M., Gerlach H., Rabe E., Weitz J.I., Jersemann K. et al. Prevention of thromboembolic complications in patients with superficial-vein thrombosis given rivaroxaban or fondaparinux: the open-label, randomised, non-inferiority SURPRISE phase 3b trial. *Lancet Haematol*. 2017;4(3):e105–e113. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(17\)30014-5](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(17)30014-5).
10. Cosmi B., Filippini M., Campana F., Avruscio G., Ghirarduzzi A., Bucherini E. et al. Risk factors for recurrent events in subjects with superficial vein thrombosis in the randomized clinical trial SteFlux (Superficial Thromboembolism Fluxum). *Thromb Res*. 2014;133(2):196–202. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2013.12.005>.

11. Стойко Ю.М., Кириенко А.И., Илюхин Е.А., Лобастов К.В., Чаббаров Р.Г., Париков М.А. и др. Диагностика и лечение тромбоза поверхностных вен конечностей. Рекомендации Ассоциации флебологов России. *Флебология*. 2019;(2):78–97. <https://doi.org/10.17116/flebo20191302178>.  
Stoyko Yu.M., Kirienko A.I., Ilyukhin E.A., Lobastov K.V., Chabbarov R.G., Parikov M.A. et al. Diagnostics and Treatment of Superficial Trombophlebitis. Guidelines of the Russian Phlebological Association. *Flebologiya = Phlebology*. 2019;(2):78–97. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/flebo20191302178>.

**Информация об авторах:**

**Явелов Игорь Семенович**, д.м.н., руководитель отдела фундаментальных и клинических проблем тромбоза при неинфекционных заболеваниях, Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины; 101000, Россия, Москва, Петроверигский переулок, д. 10; IYavelov@gnicpm.ru

**Капериз Константин Александрович**, младший научный сотрудник отдела фундаментальных и клинических проблем тромбоза при неинфекционных заболеваниях, заведующий отделением хирургии, Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины; 101000, Россия, Москва, Петроверигский переулок, д. 10; KKaperiz@gnicpm.ru

**Драпкина Оксана Михайловна**, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, директор, Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины; 101000, Россия, Москва, Петроверигский переулок, д. 10; odrapkina@gnicpm.ru

**Information about the authors:**

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

**Konstantin A. Kaperiz**, Junior Researcher, Department of Fundamental and Clinical Problems of Thrombosis in Non-communicable Diseases, Head of Surgery Department, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine; 10, Petroverigskiy Lane, Moscow, 101990, Russia; KKaperiz@gnicpm.ru

**Oksana M. Drapkina**, Cor. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine; 10, Petroverigskiy Lane, Moscow, 101990, Russia; odrapkina@gnicpm.ru

<https://doi.org/10.21518/2307-1109-2021-11-2-103-120>

Клинический случай / Clinical case

## Случай успешного лечения полной атриовентрикулярной блокады, осложненной внезапной аритмической смертью, у больного старческого возраста с тромбоцитопенией в постковидном периоде

Н.Ю. Семиголовский<sup>1,2,3</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-4168-1853>, [semigolovski@yandex.ru](mailto:semigolovski@yandex.ru)С.О. Мазуренко<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-1915-2237>, [dr\\_mazurenko@mail.ru](mailto:dr_mazurenko@mail.ru)С.Н. Семиголовский<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-8017-3395>, [semigolovski@yandex.ru](mailto:semigolovski@yandex.ru)М.О. Шабалина<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8572-1023>, [marina.shabalina.1956@mail.ru](mailto:marina.shabalina.1956@mail.ru)<sup>1</sup> Клиническая больница № 122 Северо-западного окружного научно-клинического центра имени Л.Г. Соколова; 194291, Россия, Санкт-Петербург, проспект Культуры, д. 4<sup>2</sup> Санкт-Петербургский государственный университет; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9<sup>3</sup> Хирургия Гранд Мед; 190031, Россия, Санкт-Петербург, Спасский пер., д. 14/35

### Резюме

Как установлено в наши дни рядом исследований, перенесенный COVID-19 (даже легкого течения) ассоциируется с высоким риском отсроченного поражения сердца. Несмотря на то что коронавирусы человека являются незначительной причиной всех случаев вирусного миокардита, они были связаны с миокардитом у пациентов всех возрастных групп. Постковидные миокардиты могут проявляться сердечной недостаточностью, расстройствами ритма и проводимости сердца. Рассмотрена 14-дневная госпитализация пациента 89 лет по поводу жизнеопасного нарушения проводимости миокарда – полной АВ-блокады – на фоне постоянной формы фибрилляции предсердий, сопровождавшейся клинической смертью больного, коагулопатией, внутрибольничной пневмонией, сердечной недостаточностью и нарушениями сознания. Лечение, включавшее сердечно-легочную реанимацию, применение временного, а затем постоянного пейсмекера, антибиотиков, левокарнитина, фондапаринукса, переливаний тромбовзвеси по поводу усугублявшейся тромбоцитопении, привело к восстановлению ритма и проводимости сердца, уменьшению сердечной недостаточности, излечению внутрибольничной пневмонии и восстановлению толерантности к нагрузкам. Постковидные осложнения в настоящее время еще представляются малоизученными и плохо прогнозируемыми, однако лечение их по общим правилам дает положительные результаты. У больных с гепарининдуцированной тромбоцитопенией, как и у пациентов с исходной тромбоцитопенией (включая состояния после COVID-19), целесообразно использовать препарат фондапаринукс, оправдавший себя в профилактике и лечении артериальных и венозных тромбозов. В лечении постгипоксических осложнений уместно использование левокарнитина с целью коррекции постишемических изменений миокарда и головного мозга.

**Ключевые слова:** COVID-19, постковидный период, аритмии, полная атриовентрикулярная блокада, сердечно-легочная реанимация, гепарининдуцированная тромбоцитопения (ГИТ), гепарин, фондапаринукс, левокарнитин

**Для цитирования:** Семиголовский Н.Ю., Мазуренко С.О., Семиголовский С.Н., Шабалина М.О. Случай успешного лечения полной атриовентрикулярной блокады, осложненной внезапной аритмической смертью, у больного старческого возраста с тромбоцитопенией в постковидном периоде. *Атеротромбоз*. 2021;11(2):103–120. <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2021-11-2-103-120>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## A case of successful treatment of complete atrioventricular block complicated by sudden arrhythmic death in an elderly patient with post COVID-19 thrombocytopenia

Nikita Yu. Semigolovskii<sup>1,2,3</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-4168-1853>, [semigolovski@yandex.ru](mailto:semigolovski@yandex.ru)Sergey O. Mazurenko<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-1915-2237>, [dr\\_mazurenko@mail.ru](mailto:dr_mazurenko@mail.ru)Savva N. Semigolovskii<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-8017-3395>, [semigolovski@yandex.ru](mailto:semigolovski@yandex.ru)Marina O. Shabalina<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8572-1023>, [marina.shabalina.1956@mail.ru](mailto:marina.shabalina.1956@mail.ru)<sup>1</sup> Clinical Hospital No. 122 of the North-West District Research and Clinical Center named after L.G. Sokolov; 4, Kultury Ave., St Petersburg, 194291, Russia

<sup>2</sup> St Petersburg State University; 7–9, Universitetskaya Emb., St Petersburg, 199034, Russia

<sup>3</sup> GrandMed Surgery; 14/35, Spasskiy Lane, St Petersburg, 35190031, Russia

## Abstract

As established today by a number of studies, transferred COVID-19 (even mild) is associated with a high risk of delayed heart damage. Although human coronaviruses are a minor cause of all cases of viral myocarditis, they have been associated with myocarditis in patients of all age groups. Post-COVID-19 myocarditis can be manifested by heart failure, heart rhythm and conduction disorders. A case report of 14-day hospitalization of an 89 y.o. man for a life-threatening myocardial conduction disorder – complete AV block – on the background of a permanent form of Atrial fibrillation, accompanied by clinical death of the patient, coagulopathy, nosocomial pneumonia, heart failure and impaired consciousness. During the treatment, which included cardiopulmonary resuscitation, the use of temporary and then permanent pacemaker, antibiotics, levocarnitine, Fondaparinux, blood clot transfusions for profound thrombocytopenia, led to the restoration of heart rhythm and conduction, reduction of heart failure, cure of nosocomial pneumonia and restoration of exercise tolerance. Post-COVID-19 complications are currently still weakly understood and poorly predicted, but their treatment according to the general rules gives positive results. In patients with heparin-induced thrombocytopenia, as in patients with initial thrombocytopenia (including after COVID-19 conditions), it is advisable to use the drug Fondaparinux, which has proven itself in the prevention and treatment of arterial and venous thromboembolism. In the treatment of posthypoxic complications, it is appropriate to use Levocarnitine to correct post-ischemic changes in the myocardium and brain.

**Keywords:** Coronavirus disease 2019, PostCOVID period, arrhythmias, complete atrioventricular block, cardiopulmonary resuscitation, heparin-induced thrombocytopenia (HIT), heparin, fondaparinux, levocarnitine

**For citation:** Semigolovskii N.Yu., Mazurenko S.O., Semigolovskii S.N., Shabalina M.O. A case of successful treatment of complete atrioventricular block complicated by sudden arrhythmic death in an elderly patient with post COVID-19 thrombocytopenia. *Atherothrombosis*. 2021;11(2):103–120. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2021-11-2-103-120>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

В декабре 2019 г. впервые описано коронавирусное заболевание (COVID-19) в г. Ухань (Китай) у пациентов с симптомами гриппоподобного заболевания. Вирус был выделен и идентифицирован как новый штамм коронавируса, который получил название SARS-CoV-2 (коронавирус, вызывающий тяжелый острый респираторный синдром 2). Уровень смертности от COVID-19 оценивается в 1–2%, в основном из-за тяжелого острого респираторного синдрома и полиорганной недостаточности. На сердечно-сосудистые осложнения COVID-19 обращают меньше внимания, хотя о случаях миокардита у пациентов с COVID-19 сообщается, и миокардит был признан причиной смерти некоторых пациентов с COVID-19 [1]. Эта патология обычно затрагивает миокард, но существует риск возникновения аритмии с прогрессированием до выраженной сердечной недостаточности и кардиогенного шока [1].

Меньше года назад в журнале *JAMA Cardiology* были опубликованы результаты

небольшого когортного исследования, проведенного в Германии [2]. Случайно отобранным пациентам, перенесшим COVID-19, выполнялось магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца; медиана времени от выявления COVID-19 до МРТ – 67 дней. Госпитализация требовалась лишь 33% пациентов, остальные получали лечение дома. Средний возраст пациентов составил 49 лет.

В сравнении с группой контроля, включившей как здоровых добровольцев, так и лиц со спектром факторов риска, аналогичным таковому у пациентов основной группы, у перенесших COVID-19 ниже оказалась фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ), больше – размеры ЛЖ, а также выше значения показателей T1 и T2. Явные структурные отклонения по данным МРТ регистрировались у 78% (увеличение показателей T1 и T2, отсроченное накопление гадолиния, усиление сигнала от перикарда), а признаки воспаления – у 60% пациентов после COVID-19. Величины показателей T1 и T2 достоверно

коррелировали с уровнем тропонина. Частота выявления фиброза составила 20% у перенесших COVID-19 и 7% – в контрольной группе. Пациентам с наиболее выраженными изменениями на МРТ была выполнена эндомикардиальная биопсия, обнаружившая выраженную лимфоцитарную инфильтрацию. Степень поражения миокарда не зависела от сопутствующей патологии.

Результаты работы крайне взволновали медицинское сообщество и общественность, поскольку в масштабе популяции они могут означать большой всплеск нарушений ритма сердца и проявлений сердечной недостаточности (СН) в ближайшем будущем. Данная статья оказалась самой востребованной публикацией кардиологического профиля за последние 10 лет (исходя из статистики скачивания). Как и многие публикации, посвященные COVID-19, эта публикация была недостаточно аккуратно написана и рецензирована. Волна критики погрешностей в статистическом анализе привела к внесению поправок [3], которые принципиально не повлияли на основную находку: перенесенный COVID-19 (даже легкого течения) ассоциируется с высоким риском отсроченного поражения сердца.

### КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Ниже мы приводим случай отсроченного развития полной атриовентрикулярной (АВ) блокады у 89-летнего пациента Н., перенесшего в декабре 2020 г. коронавирусную инфекцию, осложненную острым бронхитом. В связи с длительным сохранением симптомов пациент был госпитализирован в стационар, где провел 7 дней (с 21 по 28 декабря 2020 г.), избежав проведения искусственной вентиляции легких (ИВЛ). В представленной выписке из истории болезни № 2878 СЗОНКЦ им. Л.Г. Соколова приведен диагноз U07.1 Коронавирусная инфекция, вирус идентифицирован (полимеразно-цепная

реакция – ПЦР+ от 21.12.2020), течение COVID-19 средней тяжести. КТ-данных за интерстициальную пневмонию не выявлялось. Были диагностированы острый бронхит, интоксикационный синдром, эмфизема легких с пневмофиброзом в нижних отделах легких.

При поступлении в клинику 26.03.2021 жаловался на головную боль, одышку, снижение памяти, резкую слабость, считая себя больным около 1 мес., когда отметил появление смешанной одышки, головной боли, непостоянной боли в горле. Температура тела не повышалась. Обмороков, дискомфорта в груди не испытывал. Аритмии не ощущает.

Ранее установленные диагнозы у больного: гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца. Постинфарктный кардиосклероз (перенес инфаркт миокарда в 2013 г., что сопровождалось стентированием передней межжелудочковой артерии в остром периоде). Фибрилляция предсердий, постоянная форма. Стенокардия напряжения, 2-й функциональный класс. ХСН 2 ст. Хронический гастрит.

Базовая терапия представляла собой прием таблеток: Эликвис 2,5 мг 2 раза в сутки, Энап 5 мг 2 раза в сутки, Эгилок 25 мг 2 раза в сутки, Бетасерк 24 мг 2 раза в сутки, Аторис 20 мг 1 раз в сутки, Акатинол Мемантин 10 мг 1 раз в сутки.

Объективно: состояние средней тяжести. Гипостеник. Положение: активное. Сознание: ясное с когнитивными нарушениями, снижение памяти. Кожные покровы слегка влажные, прохладные на ощупь, отмечался цианоз губ, периферические лимфатические узлы не увеличены. Отеков нет. Аускультативно ритм сердца правильный, частота 40 в минуту. По ЭКГ – полная поперечная атрио-вентрикулярная блокада (АВ-блокада). Сердечные тоны ясные, слегка приглушены. Шумы не выслушиваются. Пульс на лучевой артерии 40 ударов

в минуту, удовлетворительного наполнения, напряжен. Артериальное давление на левой плечевой артерии 150/88 мм рт ст. Перкуторно над всеми легочными полями определяется ясный легочный звук. Выслушивается везикулярное дыхание без хрипов. Частота дыхания 16 в минуту. Язык влажный. По форме живот обычной конфигурации. Болезненный в проекции слепой кишки, слепая кишка пальпируется, стенка напряженная. Нижний край печени – по краю реберной дуги. Диурез не нарушен.

ПЦР анализ (мазок эпителия верхних дыхательных путей) на SARS-Cov-2 РНК 26.03.2021 у больного оказался отрицательным.

По ЭхоКГ обнаружено увеличение левого и правого предсердий. Левый желудочек не расширен, правый желудочек расширен. Миокард утолщен. Достоверных нарушений локальной сократимости не выявлено. Фиброзные изменения миокарда межжелудочковой перегородки. Глобальная сократительная способность миокарда сохранена. Атеросклероз аорты с расширением на уровне синусов Вальсальвы, восходящего отдела. Кальциноз фиброзных колец и оснований створок аортального и митрального клапанов. Трикуспидальный, пульмональный клапаны уплотнены. В «D» режимах – митральная регургитация 2-й степени, аортальная регургитация до 2–3-й степени, трикуспидальная регургитация до 3-й степени, пульмональная регургитация до 1-й степени. Легочная артерия, нижняя полая вена не расширены. Коллабирование нижней полой вены на вдохе более 50%. Расчетное систолическое давление в легочной артерии повышено – легочная гипертензия 2-й степени. В полости перикарда избытка жидкости нет. По сравнению с архивной ЭхоКГ от 11.10.2019 больше объемы предсердий и размер ПЖ, больше степень аортальной регургитации, больше давление в легочной артерии.

В связи с этим, а также ввиду повышения уровня D-димера (1789 нг/мл при норме до 250 нг/мл); табл. 1, с целью исключения ТЭЛА была выполнена мультиспиральная компьютерная томография (КТ) грудной клетки с ангиографией. Патологических изменений очагового и/или инфильтративного характера в паренхиме легких нет. В нижних долях с обеих сторон грубые фиброзные тяжи. Снижение пневматизации S10 слева, элементы легочного рисунка сближены. Выпот в плевральных полостях справа – 23 мм, слева – 14 мм, базальные отделы легких компримированы выпотом. Просвет трахеи, главных и долевого бронхов не изменен. В полости перикарда жидкости нет. Сердце больших размеров. Выпот в полости живота в небольшом количестве – над поверхностью печени 10 мм и в левом фланке живота. Лимфатические узлы средостения не увеличены. Аорта расширена, восходящий отдел 48 мм, легочный ствол расширен, 45 мм. Правая легочная артерия (ЛА) – 26 мм, левая ЛА – 20 мм. Дефектов контрастирования не выявлено, в периферических отделах легочный рисунок обеднен – вазоспазм. Ателектаз сегмента нижней доли слева.

Ввиду выявленной брадиаритмии с риском гемодинамической нестабильности больной был помещен в отделение реанимации с целью динамического наблюдения и мониторинга ЭКГ.

Нарушения проводимости миокарда рассматривались как возможное проявление передозировки бетаадреноблокатора, вероятный коронарный синдром, вагусные влияния, а также результат постковидного миокардита. Коронарный синдром был исключен по данным ЭКГ и при определении кардиоспецифических маркеров.

Проба с атропином эффекта не дала. Получал эноксапарин натрия, дексаметазон, фуросемид, амиофиллин. На фоне

**ТАБЛИЦА 1. Лабораторные показатели крови пациента Н. 26.03.2021–08.04.2021**  
**TABLE 1. Laboratory values of patient N. blood 26.03.2021–08.04.2021**

Показатель	Норма	Дата															
		26.03	27.03	28.03	29.03	30.03	31.03	01.04	02.04	03.04	04.04	05.04	06.04	07.04	08.04		
МНО	1–11NR	1,68	1,36		1,45	1,74	1,38	1,33	1,22	1,22	1,24	1,19	1,18		1,28		
Процент протромбина по Квику	70–120%	45	61		56	43	59	62	71	72	70	74	76		61		
Кальций общий	2,02–2,6 ммоль/л	2,24															
Холестерин общий	3,5–5,2 ммоль/л	3,3													3,6		
АЛТ	32–42	31			51	39							16		15		
Креатинин	0,062–0,124 ммоль/л	0,102			0,113	0,092		0,081	0,082			0,081	0,081		0,071		
АСТ	32–44	32			133	74							18		21		
Мочевина	2,5–8,3 ммоль/л	13,8			12,8	11,4							9,8				
Фибриноген	2–4 г/л	3,32					3,31								4,26		
Общий белок	64–83 г/л	54			62	46			51	47			49				
Альбумин	34–48 г/л	34			38		29		33	32					37		
АЧТВ	0,8–1,1	0,80					0,95						0,91		1,03		
D-димер	0–250 нг/мл	1789	674		312	205	269	503		840	2690	459	295		519		
Антитромбин III	83–128%						72								82		
Креатининаза, общая	М 50–190 Е/л	336					180										
Креатининаза, изофермент MB	0–25 Е/л	22					19										
Щелочная фосфатаза		108													63		
Железо		7,0													5,0		
Гамма-ГТ		49													19		
Альфа-амилаза	25–125 Е/л	40															
СРБ (высокочувствительный)	0–10 мг/л	7,74		4,91	16,68	20,43	37,06	36,2	30,88			27,76	50,12		91,91		
Глюкоза	3,9–6,4 ммоль/л	5,7				5,0		6,7	6,4		4,9	4,5	6,5		5,8		
Na <sup>+</sup> (натрий)	135–145 ммоль/л	144	141		145		143	140	141,0	141	143		141		141		
K <sup>+</sup> (калий)	3,5–5 ммоль/л	3,8	4,7		4,6		4,5	4,3	4,2	4,6	4,1		4,2		3,5		
Cl <sup>-</sup> (хлориды)	98–107 ммоль/л	110	106		105		108	106	104	106	108		103		105		
Ферритин	М 22–322 нг/мл	47,8															
Билирубин общий	3,4–17 ммоль/л	20,9			17,4										23,4		
Билирубин прямой	0–3,4 ммоль/л	6,9			4,9								4,6		8,0		

**ТАБЛИЦА 1. Лабораторные показатели крови пациента Н. 26.03.2021–08.04.2021 (продолжение)**  
**TABLE 1. Laboratory values of patient N. blood 26.03.2021–08.04.2021 (continuation)**

Показатель	Норма	Дата														
		26.03	27.03	28.03	29.03	30.03	31.03	01.04	02.04	03.04	04.04	05.04	06.04	07.04	08.04	
Тропонин количественный (сТпИ)	0–0,5 нг/мл	0,04			0,14	0,23	0,21	0,10								
Прокальцитонин	0–0,5 нг/мл											<0,5				
Эритроциты	М 4–5х10 <sup>12</sup> /л	4,36		4,81	4,74	4,31		4,25	3,91	4,06		3,68	3,97		3,85	
Тромбоциты	180–400х10 <sup>9</sup> /л	98		115	96	68	54	46	54	54		63	68	76	76	
Гемоглобин	М 130–160 г/л	136		149	149	133		129	121	125		116	125		120	
Средний объем эритроцита (MCV)	80–100 фл	97,6		99,3	91,1	95,9		91,3	91,0	94,8		95,9	90,9		96,5	
Гематокрит	М 40–48%	42,6		47,8	43,2	41,3		38,8	35,6	38,5		35,3	36,1		37,2	
Лейкоциты	4–9х10 <sup>9</sup> /л	6,1		15,2	14,7	10,2		10,4	9,7	11,0		9,5	16,6		18,8	
Среднее содержание гемоглобина в 1 эритроците (МСН)	27–35 пг	31,2		31,0	31,4	30,9		30,4	30,9	30,8		31,5	31,5		31,2	
Сегментоядерные нейтрофилы	47–72%	82		90,2	96	91		81	90	79,5		82,2	88		75	
Палочкоядерные нейтрофилы	1–6%	0		0	1	0		0	1	0		0	0		0	
Эозинофилы	0–5%	0		0	0	0		0	0	0,3		0,5	4		6	
Лимфоциты	19–37%	12		3,7	2	7		14	5	11,3		8,3	5		3	
Моноциты	3–11%	6		6,1	1	2		5	3	8,9		9,0	2		3	
Скорость оседания эритроцитов	2–15 мм/ч	2		16	3	2		2	2	2		2	3		16	
Базофилы	0–1%	0		0	0	0		0	1	0		0,0	0		0	
Индекс анизотропии (RDW)	11,6–13,7%	14,3		14,2	13,7			14,1	12,8	13,1		13,5	12,9		14,0	
Эозинофилы (абс.)	0,2–0,3х10 <sup>9</sup> /л	0		0	0	0		0	0	0,02		0,05	0		0	
Базофилы (абс.)	0–0,065х10 <sup>9</sup> /л	0		0	0	0		0	0	0		0	0		0	
Лимфоциты (абс.)	1,2–3х10 <sup>9</sup> /л	0,73		0,56	0,28	0,7		1,46	0,47	1,24		0,79	0,66		1,12	
Моноциты (абс.)	0,09–0,6х10 <sup>9</sup> /л	0,37		0,93	0,15	0,2		0,51	0,28	0,98		0,86	0,82		0,56	
Сегментоядерные нейтрофилы (абс.)	2–5,5х10 <sup>9</sup> /л	5		13,71	14,1	9,27		8,42	8,72	13,1		7,8	14,6		14,1	
Палочкоядерные нейтрофилы (абс.)	0,04–0,3х10 <sup>9</sup> /л	0		0	0,15	0		0	0,1	0		0	0,5		0	
ИФА на HBSAg				(-)												
Микрореакция на сифилис с кардиолипновым антигеном				(-)												
Антиген и антитела к ВИЧ				(-)												
Антитела к ВГС				(-)												



проводимой терапии состояние больного стабилизировалось. По кардиомонитору наблюдалась неустойчивая АВ-блокада 2–3-й степени с периодикой Самойлова – Венкебаха и сменяющимися эпизодами ФП, идиовентрикулярного и синусового ритма.

29.03.2021 у пациента наступило внезапное ухудшение состояния: развилась желудочковая тахикардия с последующей фибрилляцией желудочков. Срочно была проведена сердечно-легочная реанимация, выполнена электроимпульсная терапия разрядом 200 кДж. После внутривенного введения адреналина (на фоне закрытого массажа сердца в течение 3–4 мин) восстановился собственный синусовый ритм с эпизодами ФП и частотой желудочковых сокращений (ЧЖС) 55–75 в минуту. АД стабилизировано на уровне 130/60 мм рт. ст. Между тем сознание у больного не восстановилось, самостоятельное дыхание оставалось неэффективным. Была выполнена интубация трахеи, пациент переведен на ИВЛ, установлен временный электрокардиостимулятор (ВЭКС). Медикаментозный сон – тиопентал натрия, миоплегия – Эсмерон.

Неврологом была диагностирована постаноксическая (постреанимационная) энцефалопатия от 29.03.2021. Glasgow Coma Scale (GCS, 1974 г.) – 7 баллов. Фоновые заболевания: постоянная форма фибрилляции предсердий. CHA2DS2-VASc = 5. HAS-BLED = 2. Полная блокада правой ножки пучка Гиса. Бинодальная болезнь: синдром слабости синусового узла CCCU (брадикардии). Полная АВ-блокада. Эктопический ритм из АВ-соединения. Осуществлялись следующие принципы терапии:

- ограничение седации для последующей объективной оценки степени выраженности количественных расстройств сознания;
- раствор Цераксона 1000 мг и раствор левокарнитина 1000 мг внутривенно с целью коррекции постишемических изменений миокарда и головного мозга [4], антибиотики, туалет

слизистых оболочек, повороты в постели каждые 2 ч, дыхательная гимнастика, ЛФК в пассивном режиме;

- гипотензивная терапия (целевое АД не выше 140/90 мм рт. ст.);
- контроль глюкозы крови (не менее 3 ммоль/л и не более 10 ммоль/л), водно-электролитных нарушений, температуры тела (не выше 38 °С), сатурации O<sub>2</sub> крови (не ниже 95%);
- энтеральное питание через назогастральный зонд (30 ккал/кг, в среднем 1800–2400 ккал/сут).

По данным СКТ головного мозга от 31.03.2021 отмечены КТ-признаки: энцефалопатии, сообщающейся гидроцефалии, участков резорбции в теменных и лобной костях в области эмиссарных вен (доброкачественные). В целом картина – без существенной динамики по сравнению с исследованием от 2019 г. 31.03.2021 выявлены также КТ-признаки пневмонии верхней доли справа (ранее не определялась) двухстороннего гидроторакса (нарастание слева). По кардиомонитору ЧЖС – 72 (ритм ВЭКС), возврат полной АВ-блокады.

31.03.2021 больной был экстубирован. Отмечалась значимая кровоточивость в области установки 2-просветного кавакатетера в правой подключичной вене, появление кожных петехий. Причинами ее могли послужить применение антикоагулянтов, спонтанное снижение уровня протромбина, а также гепарининдуцированная тромбоцитопения (ГИТ). В отличие от гепарин-ассоциированной, неиммунной, возникающей сразу после применения гепаринов у 10–30% больных и характеризующейся лишь умеренным снижением уровня тромбоцитов (на 10–30%), для ГИТ характерно снижение уровня тромбоцитов сразу вдвое, начиная с 5-х суток применения антикоагулянта [5]. Однако выполнить тест на наличие ГИТ-антител у больного оказалось невозможно по техническим причинам.

В связи с большим риском парадоксальных тромбозов, характерных для предполагаемой ГИТ, эноксапарин был 02.04.2021 отменен по решению врачебной комиссии, высказавшейся в пользу ГИТ и признавшей целесообразность использования в этой ситуации негепаринового антикоагулянта фондапаринукс *off label*, что сопровождалось стабилизацией уровня тромбоцитов у пациента.

С другой стороны, ввиду повышенной кровоточивости на фоне тромбоцитопении и сниженного уровня протромбина, препятствовавших проведению безопасной имплантации постоянного водителя ритма, последняя отсрочивалась и была выполнена лишь 06.04.2021 после дополнительного переливания тромбовзвеси 05.04.2021 при уровне тромбоцитов  $68 \times 10^9/\text{л}$ . К этому времени на фоне применения фондапаринукса была отмечена и нормализация исходно повышенного уровня D-димера (табл. 1). Медикаментозная терапия и лечебные мероприятия представлены в табл. 2.

Течение послеоперационного периода у больного – неосложненное. По данным рентгенографии органов грудной клетки 08.04.2021 свежие очаговые и инфильтративные изменения в легких не определяются.

Пациент выписан на амбулаторное наблюдение 09.04.2021 на 3-и сутки после операции имплантации ПЭКС без жалоб в относительно удовлетворительном состоянии с рекомендациями по применению препаратов: Конкор 5 мг 1 раз в день, Эликвис по 5 мг 2 раза в день, аторвастатин 10 мг 1 раз в день.

Контрольный осмотр спустя 2 мес.: состояние удовлетворительное, жалоб нет, ритм синусовый, редкие включения ПЭКС в ночное время.

## ОБСУЖДЕНИЕ

В приведенном клиническом наблюдении мы сталкиваемся со случаем нарушения

проводимости миокарда – развитием полной АВ-блокады у больного 89 лет с постинфарктным кардиосклерозом, стентированием передней межжелудочковой артерии за 8 лет до описываемых событий. Пациент страдал постоянной формой фибрилляции предсердий, а за 3 мес. до госпитализации перенес COVID-19, среднетяжелую форму без проведения ИВЛ. АВ-блокада трактовалась как следствие применения бета-адреноблокатора в постковидный период, а также как проявление постковидного миокардита.

На рис. 1 [1] представлен патогенез аритмий при миокардите, вызванном SARS-CoV-2. По представлениям англо-американского коллектива авторов цитируемой работы в острой стадии заболевания актуальны такие механизмы аритмогенеза, как: № 1 – повреждение кардиомиоцита вирусом, опосредованное ангиогензин-превращающим ферментом 2; № 2 – массивный отек перикарда и № 3 – повреждение вирусом перикардиальных клеток в системе микроциркуляции, что может вызывать ишемию. При хроническом/излеченном миокардите работает механизм № 4, когда провоспалительные цитокины при COVID-19 (к примеру, ИЛ-6) вытесняют плакоглобин из десмосом, что оказывает аритмогенное действие (особенно при генетической предрасположенности), и № 5 (поствоспалительный фиброз и хроническое воспаление вызывают аритмии по типу *re-entry*).

В процессе лечения нашего пациента мочегонными, глюкокортикоидами, эуфиллином, антикоагулянтами достигнуто уменьшение степени блокады, однако на 4-й день наступила остановка кровообращения по типу желудочковой тахикардии с переходом в фибрилляцию желудочков.

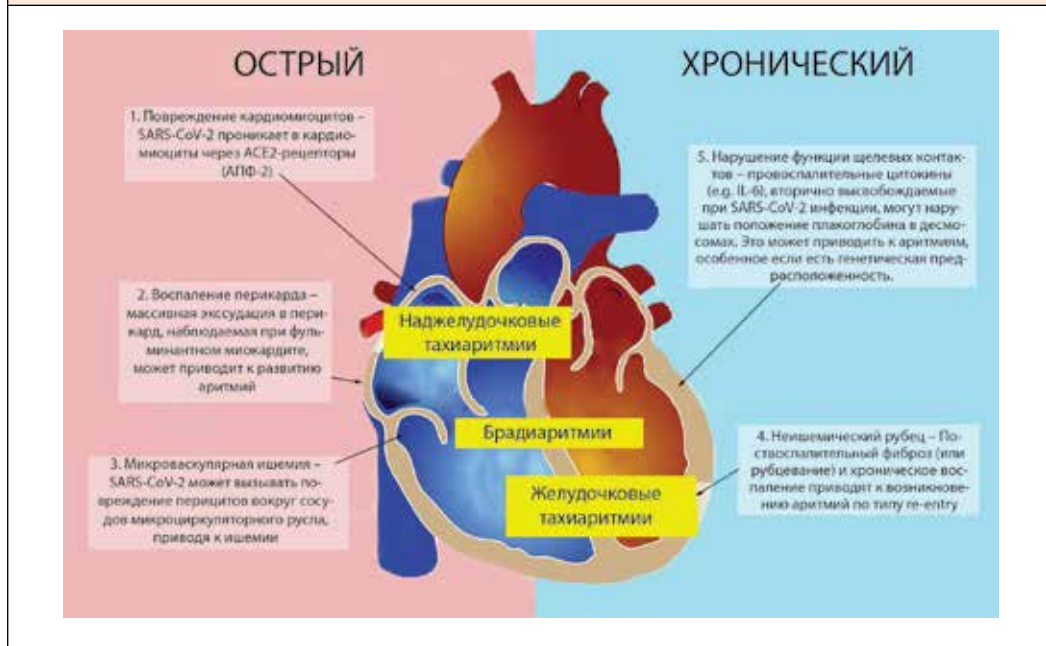
Успешная сердечно-легочная реанимация с использованием закрытого массажа сердца, введение адреналина и выполнение электрической дефибрилляции сопровождается

**ТАБЛИЦА 2. Медикаментозная терапия и лечебные мероприятия у пациента Н. 26.03.2021–08.04.2021**  
**TABLE 2. Drug therapy and therapeutic measures in patient N. 26.03.2021–08.04.2021**

Дата	26.03	28.03	29.03	30.03	31.03	01.04	02.04	03.04	04.04	05.04	06.04	07.04.	08.04
D-димер, нг/мл (N < 250)	1789	674		312	205	269	503	840	2690	459	295		
Тромбоциты, 10 <sup>7</sup> /л (N180–400)	121	115	96	84	54	44	46	51	43	38	68	54	76
Дексаметазон	8 мг	8 мг	4 мг	4 мг									
Атропин	0,1% 1 мл												
Эуфиллин	2,4% – 10 мл	2,4% – 10 мл											
Лазикс	20 мг	20 мг	20 мг										
Эноксапарин натрия	0,8x1 п/к	0,8x1 п/к	0,8x1 п/к	0,8x1 п/к	0,8x1 п/к								
Фондапаринукс						2,5 мг	2,5 мг	2,5 мг	2,5 мг	2,5 мг	2,5 мг	2,5 мг	
Тиопентал натрия			1000 мг										
Эсмерон			300 мг	150 мг									
Левонарктин			1000 мг	1000 мг	1000 мг	1000 мг	1000 мг	1000 мг	1000 мг	1000 мг			
Омез	20 мг	20 мг	40 мг в/в	20 мг	20 мг	20 мг	20 мг	20 мг	20 мг	20 мг	20 мг	20 мг	20 мг
Сульперазон			2,0 г x 2	2,0 г x 2	2,0 г x 2	2,0 г x 2	2,0 г x 2	2,0 г x 2	2,0 г x 2	2,0 г x 2	2,0 г x 2	2,0 г x 2	
Эгилек												25 мг x 2	25 мг x 2
Престариум												5 мг x 1	5 мг x 1
Торасемид											5 мг	5 мг	5 мг
Эликвис													2,5 мг x 2
События			СПР ЭИТ	Кровоточивость		Имплантиция ВЭКС				Тромбовзвесь	Имплантиция ПЭКС		

Примечания: СПР – сердечно-легочная реанимация, ЭИТ – электроимпульсная терапия, ИВЛ – искусственная вентиляция легких, ВЭКС – временная электрокардиостимуляция; в/в – внутривенное введение.

**РИСУНОК 1. Аритмогенез у пациентов с миокардитом, вызванным SARS-CoV-2 [1]\***  
**FIGURE 1. Arrhythmogenesis in patients with SARS-CoV-2-induced myocarditis [1]\***



\* На сайте указано, что настоящий документ не проверен экспертами на соответствие приказам Минздрава РФ и может быть использован ТОЛЬКО для ознакомительного чтения; ACE2 – ангиотензин-превращающий фермент 2; IL-6 – интерлейкин-6

восстановлением гемодинамики, однако сознание не восстанавливается, сохраняется депрессия дыхания, потребовавшая проведения ИВЛ.

На 3-й день ИВЛ больной экстубирован. Сознание восстановлено, но рецидивируют расстройства проводимости и ритма сердца, что заставляет проводить временную электрокардиостимуляцию в условиях повышенной кровоточивости вследствие коагулопатии – снижения уровня протромбина, нарастания степени исходной тромбоцитопении с падением вдвое уровня тромбоцитов на 5-й день применения низкомолекулярного гепарина. Заподозрена ГИТ, эноксапарин натрия заменен на фондапаринукс. Выявлена правосторонняя верхнедолевая пневмония, однако ТЭЛА исключена КТ-ангиографией легких. Проводится

антибиотикотерапия. Перед имплантацией постоянного водителя ритма вводили тромбовзвесь. Операция имплантации пейсмекера и ранний послеоперационный период протекали гладко, на 4-й день после операции пациент выписан в удовлетворительном состоянии.

В цитированной выше работе B. Siripanthong et al. [1] приводятся рекомендации по диагностике и лечению миокардита, вызванного SARS-CoV-2 (рис. 2).

Как видно, наши действия при брадикардии и вентрикулярной тахикардии, описанные выше, соответствуют приведенным в табл. 2 пожеланиям по лечению: выполнены и ВЭК с последующей ПЭК при брадикардии, и электрическая кардиоверсия при желудочковых нарушениях ритма. Впрочем, такие действия не являются специфическими для

COVID-19, а рекомендуются в означенных ситуациях по общим правилам всем больным.

Благоприятному исходу в нашем случае могло способствовать применение нашего оригинального алгоритма диагностики и лечения ГИТ [5, 6] – со своевременным переходом от использования низкомолекулярного гепарина к применению фондапаринукса. Тромбоцитопению в последнее время все чаще относят к маркерам высокого риска, поскольку ее наличие в разы увеличивает летальность стационарных больных [7, 8]. Выраженная тромбоцитопения сопровождается повышением 30-дневной летальности у больных после общехирургических, сосудистых и травматолого-ортопедических операций [9].

ГИТ может протекать бессимптомно, а ее клинические проявления нередко ассоциируются врачами с тяжестью течения основного заболевания либо сопутствующей патологии. Долгое время ГИТ была скрыта от глаз исследователей ввиду необязательности частого определения уровня тромбоцитов в периферической крови. Надо признать, что феномен ГИТ и на сегодняшний день еще не получил должного понимания и оценки среди широких масс клиницистов с точки зрения его обязательной диагностики для последующего адекватного лечения, имеющего определенные особенности. Это крайне опасное и потенциально смертельное осложнение гепаринотерапии требует от клиницистов особой бдительности, причем нечеткости диагностики, как и понимания патогенеза ГИТ, продолжают способствовать ее распространенности и росту связанной с ГИТ летальности [10].

Несмотря на то, что у тромбоцитопении описано достаточно много причин, известная фатальность ГИТ и малодоступность дорогостоящих иммуногестов побуждают клиницистов к гипердиагностике ГИТ [11], достигающей подчас 100% [12]. При этом возможности лабораторной диагностики в нашей стране

ограничены как по финансовым соображениям, так и по технологическим причинам.

Коварство ГИТ по сравнению с другими вариантами тромбоцитопении состоит в том, что в 50% случаев она может сопровождаться парадоксальными тромбозами как артериального, так и венозного русла [13–15]. Летальность при ГИТ может достигать 20–30% [13, 16].

Согласно современным рекомендациям, при выявлении ГИТ необходимо срочно отменить гепарины, проводить профилактику тромбозов и/или лечение уже состоявшихся осложнений. Отмена гепаринов подразумевает отказ от введения НФГ и НМГ в профилактических, лечебных дозировках и даже для промывания артериальных и венозных катетеров, установки гепариновых «замкОв», а также прекращение использования катетеров, покрытых гепарином [17, 18].

Больные с ГИТ должны получать негепариновые антикоагулянты [16, 19], причем альтернативные антикоагулянты должны начать действовать немедленно, прерывая коагуляционный каскад на уровне тромбина или фактора Ха [20].

Что касается негепаринового антикоагулянта пентасакарида фондапаринукса, использованного нами как недорогого и наиболее доступного альтернативного препарата в нашей стране, то большинством исследователей признано, что фондапаринукс является эффективным и безопасным препаратом выбора при развитии ГИТ [21–24]. Препарат повышает способность антитромбина инактивировать фактор Ха. Он не связывается и не взаимодействует с другими белками плазмы крови. Фондапаринукс выводится в основном в неизменном виде с мочой (до 80%) и имеет период полувыведения от 15 до 17 ч (до 21 ч у пожилых пациентов).

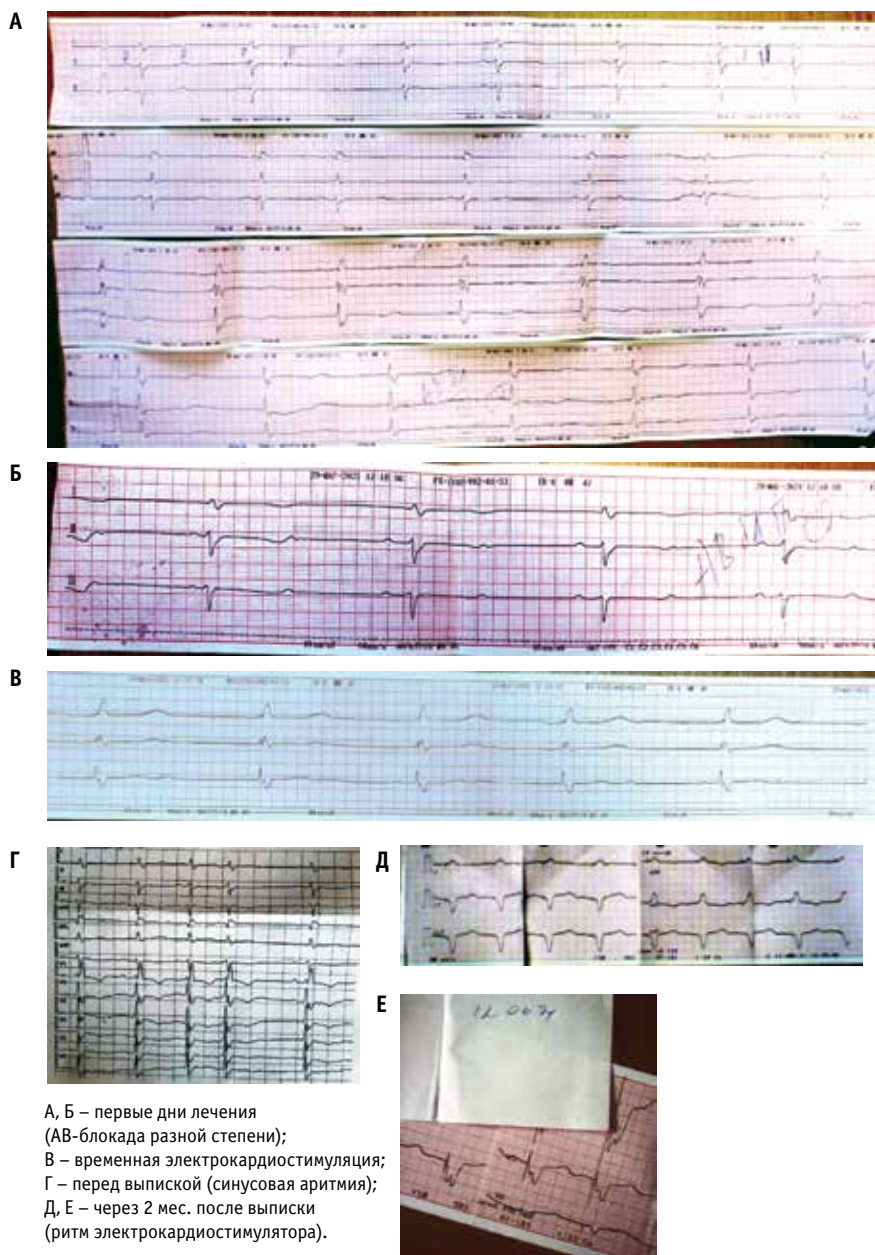
Проведенные исследования выявили минимальную перекрестную активность фондапаринукса с ГИТ-антителами [25, 26]. По данным M. Kang et al. (2015) [23], фондапаринукс проявил

**РИСУНОК 2. Рекомендации по диагностике и лечению миокардита, вызванного SARS-CoV-2**  
**FIGURE 2. Recommendations for diagnosis and treatment of myocarditis caused by SARS-CoV-2**

<b>1</b>	<b>ПАЦИЕНТ С COVID-19 И ПОДОЗРЕНИЕМ НА МИОКАРДИТ</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Одышка</li> <li>• Чувство сдавления или боль в груди</li> <li>• Синусовая тахикардия или аритмия</li> <li>• Кардиогенный, дистривбутивный или смешанный шок</li> <li>• Недостаточность правых отделов сердца</li> </ul>	
<b>НЕТ</b>		<b>ДА</b>
<b>2</b>	<b>ДИАГНОСТИКА «НЕПОСРЕДСТВЕННО У ПОСТЕЛИ БОЛЬНОГО»</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ЭКГ ежедневно (для выявления новых нарушений проводимости)</li> <li>• Кардиоферменты (сердечный тропонин I, сердечный тропонин T, МНП)</li> <li>• Маркеры воспаления (СРБ и/или СОЭ)</li> <li>• Портативный УЗИ или трансторакальная эхокардиография) (ТТЭ)</li> </ul>	
		<b>ДА</b>
<b>3</b>	<b>ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ОКС</li> <li>• Сепсис-индуцированная кардиомиопатия (цитокиновый шторм)</li> <li>• Миокардит (очаговый или фульминантный)</li> <li>• Стресс-индуцированная кардиомиопатия (кардиомиопатия такоцубо)</li> </ul>	
<b>НЕТ</b>		
<b>4</b>	<b>ДАЛЬНЕЙШИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Повторить ТТЭ</li> <li>• Провести МРТ сердца по возможности</li> <li>• КТ-коронаграфия или инвазивная ангиография при ОКС</li> <li>• КТ сердца с контрастированием, если невозможно сделать МРТ сердца или КТ грудной клетки с высоким разрешением</li> <li>• Если нет улучшения или проводится инвазивная катетеризация</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>если нет улучшения или проводится инвазивная катетеризация</b></p>	
<b>5</b>	<b>ЭМБ</b>	
		<b>6</b>
		<b>ЛЕЧЕНИЕ</b> <p><b>При лечении синусовой тахикардии избегать отрицательных инотропных средств:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Метопролол, дилтиазем, верапамил, т. к. МОК может зависеть от тахикардии</li> </ul> <p><b>Избегать назначения НПВС:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Некоторые из них могут усилить задержку натрия, привести к повреждению миокарда, обострить почечную недостаточность и ухудшить течение COVID-19</li> </ul> <p><b>Сердечная недостаточность или кардиогенный шок:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Лечение согласно протоколу для кардиогенного шока, если пациент гемодинамически нестабилен начать механическую поддержку кровообращения: ЭКМО, ВЖУ, ВАБК</li> <li>• При цитокиновом шторме – тоцилизумаб или сарилумаб (антагонист ИЛ-6) как показано при терапии CAR-T-клетками (T-клетки с химерными антигенными рецепторами)</li> <li>• При подтвержденном миокардите с осторожностью стероиды или ИГВВ, если есть признаки активной вирусной инфекции</li> </ul> <p><b>Брадиаритмия:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Временная трансвенозная эндокардиальная электрокардиостимуляция (по возможности вывести наружу постоянный)</li> </ul> <p><b>Вентрикулярная тахикардия:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Кардиоверсия постоянным током и антиаритмики: лидокаин, мексилетин</li> </ul> <p><b>Удлинение интервала QT:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Необходимо контролировать длительность интервала QT, в особенности при одновременном приеме противомаларийных препаратов или макролидов</li> </ul>

Примечание. ОКС – острый коронарный синдром; CAR – химерный рецептор антигена; МРТ сердца – сердечно-сосудистая магнитно-резонансная томография; COVID-19 – коронавирусное заболевание 2019 г.; СРБ – С-реактивный белок; КТ – компьютерная томография; СТ-КА – КТ-коронарография; сТпI – сердечный тропонин I; сТпT – сердечный тропонин T; DCCV – кардиоверсия постоянным током; ЭКГ – электрокардиограмма; ЭКМО – экстракорпоральная мембранная оксигенация; ЭМБ – эндомиокардиальная биопсия; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; ВАБК – внутриартериальная баллонная контрпульсация; IL-6 – интерлейкин-6; ВВ – внутривенный; ИГВВ – иммуноглобулин для внутривенного введения; НПВС – нестероидные противовоспалительные препараты; МНП – мозговой натрийуретический пропептид (N-концевой пропептид натрийуретического гормона (В-типа)); SARS-CoV-2 – тяжелый острый респираторный синдром, вызванный коронавирусом 2; ТТЭ – трансторакальная эхокардиография; УЗИ – ультразвуковое исследование; ВЖУ – вспомогательное желудочковое устройство.

**РИСУНОК 3. ЭКГ больного Н. в процессе лечения**  
**FIGURE 3. ECG of patient N. during treatment**



Примечание: АВ-блокада – атриовентрикулярная блокада сердца.

сходную с рекомендованными при ГИТ агратробаном и данапароидом эффективность и безопасность у пациентов с подозрением на ГИТ.

Кроме того, по данным обзора, опубликованного в Кокрейновской базе данных, в одном крупном плацебо-контролируемом РКИ с 3002 участниками подкожное введение фондапаринукса было связано со значительным снижением симптоматического ВТЭ на 85% (ОР 0,15, 95% ДИ 0,04–0,50), тромбоза поверхностных вен (симптоматический + бессимптомный) на 92% (ОР 0,08, 95% ДИ 0,03–0,22) и рецидива тромбоза поверхностных вен на 79% (ОР 0,21, 95% ДИ 0,08–0,54) по сравнению с плацебо. Крупные кровотечения были нечастыми в обеих группах (ОР 0,99, 95% ДИ 0,06–15,86) [25].

Вопрос применения антикоагулянтов встал в настоящее время очень остро в связи с инфицированием COVID-19, нередко сопровождающимся развитием длительной тромбоцитопении, и фондапаринукс был назван препаратом выбора в этой ситуации как у нас, так и за рубежом<sup>1</sup> [27].

Определенную роль в положительном исходе сыграло и использование в терапии постинфарктного эпизода левокарнитина, хорошо зарекомендовавшего себя в клинике у реанимационных больных [28].

Названные методики представляют вмешательства *off label*, однако, исходя из результатов лечения (восстановление сознания, синусового ритма, улучшение проводимости миокарда), можно утверждать, что их использование было оправданным.

На рис. 3 представлена серия ЭКГ нашего пациента в процессе лечения.

Мы отдаем себе отчет в том, что часть приведенных выше утверждений весьма

сомнительна. У нас, к примеру, нет четких доказательств исходной передозировки метопролола (не определялась его концентрация в крови). Могут возникать сомнения в наличии у нашего пациента миокардита (не проводилась МРТ сердца) и, в частности, постковидного миокардита (не выполнялась эндомикардиальная биопсия). Трудно с определенностью утверждать и о развитии ГИТ у больного (не определяли ГИТ-антитела). При этом нет и полной уверенности в том, что внутрибольничная пневмония, быстро редуцировавшаяся на фоне терапии, не была следствием нормализационной тромбоэмболии мелких ветвей легочной артерии, не различимой при ангио-КТ. Спорным может показаться и использование эуфиллина, мочегонных и глюкокортикоидов в лечении АВ-блокады у конкретного пациента.

Вместе с тем 14-дневная госпитализация по поводу жизнеопасного нарушения проводимости миокарда – полной АВ-блокады, сопровождавшейся клинической смертью больного, коагулопатией, внутрибольничной пневмонией, СН и нарушениями сознания, в ходе лечения, включавшего сердечно-легочную реанимацию, применение временного, а затем и постоянного пейсмейкера, антибиотиков, фондапаринукса, переливаний тромбоцитарной массы по поводу усугублявшейся тромбоцитопении, привела к нормализации ритма и проводимости сердца, излечению внутрибольничной пневмонии и восстановлению толерантности к нагрузкам.

## ВЫВОДЫ

Постковидные осложнения в настоящее время еще представляются малоизученными и плохо прогнозируемыми. Данный случай иллюстрирует возможность успешного применения фондапаринукса вместо препаратов гепарина.

<sup>1</sup> World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected: interim guidance, 13 March 2020. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331446>.

Поступила / Received: 17.05.2021

Поступила после рецензирования / Revised: 16.06.2021

Принята в печать / Accepted: 16.06.2021



## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Siripanthong B., Nazarian S., Muser D., Deo R., Santangeli P., Khanji M.Y. et al. Recognizing COVID-19-related myocarditis: The possible pathophysiology and proposed guideline for diagnosis and management. *Heart Rhythm*. 2020;17(9):1463–1471. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2020.05.001>.
2. Puntmann V.O., Carerj M.L., Wieters I., Fahim M., Arendt C., Hoffmann J. et al. Outcomes of cardiovascular magnetic resonance imaging in patients recently recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020;5(11):1265–1273. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.3557>.
3. Errors in statistical numbers and data. *JAMA Cardiol*. 2020;5(22):1308. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.4648>.
4. Семиголовский Н.Ю., Вавилова Т.В., Кащенко В.А., Семиголовский С.Н., Сапегин А.А. Тромбоцитопения у больных многопрофильного стационара и возможные пути оптимизации ее оценки. *Медицинский совет*. 2017;(20):14–19. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-20-14-19>.
5. Семиголовский Н.Ю. Клиническая апробация нового алгоритма диагностики и лечения гепарининдуцированной тромбоцитопении. В: *Образовательный форум «Ошибки, опасности и осложнения в анестезиологии и реаниматологии», Москва, 15–16 февраля 2019. М.; 2019.*
6. Battistelli S., Genovese A., Gori T. Heparin-induced thrombocytopenia in surgical patients. *Am J Surg*. 2010;199(1):43–51. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2009.01.029>.
7. Greinacher A., Selleng K. Thrombocytopenia in the Intensive Care Unit Patient. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2010;2010:135–143. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2010.1.135>.
8. Glance L.G., Blumberg N., Eaton M.P., Lustik S.J., Osler T.M., Wissler R. et al. Preoperative Thrombocytopenia and Postoperative Outcomes after Noncardiac Surgery. *Anesthesiology*. 2014;120(1):62–75. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3182a4441f>.
9. Salter B.S., Weiner M.W., Trinh M.A., Heller J., Evans A.S., Adams D.H., Fischer G.W. Heparin-Induced Thrombocytopenia: A Comprehensive Clinical Review. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(21):2519–2532. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.02.073>.
10. Lo G.K., Juhl D., Warkentin T.E., Sigouin C.S., Eichler P., Greinacher A. Evaluation of pretest clinical score (4 T's) for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia in two clinical settings. *J Thromb Haemost*. 2006;4(4):759–765. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2006.01787.x>.
11. Cuker A., Cines D.B. How I treat heparin-induced thrombocytopenia. *Blood*. 2012;119(10):2209–2218. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-11-376293>.
12. Бокерия Л.А., Чичерин И.Н. *Гепарининдуцированная тромбоцитопения (современное состояние проблемы)*. М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН; 2007. 96 с.
13. Warkentin T.E. Clinical presentation of heparin-induced thrombocytopenia. *Semin Hematol*. 1998;35(4 suppl. 5):9–16. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9855179/>
14. Szokol J.W. Heparin-induced thrombocytopenia. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*. 2010;(14):73–74. <https://doi.org/10.1177/1089253210362795>.
15. LaMuraglia G. M., Houbballah R., Laposata M. The identification and management of heparin-induced thrombocytopenia in the vascular patient. *J Vasc Surg*. 2012;55(2):562–570. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2011.10.082>.
16. Linkins L.A., Dans A.L., Moores L.K., Bona R., Davidson B.L., Schulman S., Crowther M. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl.):e495S–e530S. <https://doi.org/10.1378/chest.11-2303>.
17. Muslimani A.A., Ricaurte B., Daw H.A. Immune heparin-induced thrombocytopenia resulting from preceding exposure to heparin catheter flushes. *Am J Hematol*. 2007;82(7):652–655. <https://doi.org/10.1002/ajh.20849>.
18. Watson H., Davidson S., Keeling D. Guidelines on the diagnosis and management of heparin-induced thrombocytopenia: second edition. *Br J Haematol*. 2012;159(5):528–540. <https://doi.org/10.1111/bjh.12059>.
19. Kelton J.G., Arnold D.M., Bates S.M. Nonheparin anticoagulants for heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 2013;368(8):737–744. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1206642>.
20. Кашаев М.Ш., Фархудинов Ф.Ф., Таймасова И.А., Сафин Р.Ф., Фаттахов Р.Ф., Каримов И.Р. и др. Лечение тромбоза глубоких вен на фоне гепарининдуцированной тромбоцитопении. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2017;12(4):79–83. Режим доступа: <https://medvestb.elpub.ru/jour/article/view/131/131>.

21. Barilla D., Martinelli G.L., Cotroneo A., Romano A., Iacopino P. Thrombosis due to Heparin-induced Thrombocytopenia in Cardiac Surgery: is Fondaparinux an Effective Treatment? *J Cardiovasc Dis Diagn*. 2016;4(3):240. <https://doi.org/10.4172/2329-9517.1000240>.
22. Kang M., Alahmadi M., Sawh S., Kovacs M.J., Lazo-Langner A. Fondaparinux for the treatment of suspected heparin-induced thrombocytopenia: a propensity score-matched study. *Blood*. 2015;125(6):924–929. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-09-599498>.
23. Schindewolf M., Steindl J., Beyer-Westendorf J., Schellong S., Dohmen P.M., Brachmann J. et al. Frequent off-label use of fondaparinux in patients with suspected acute heparin-induced thrombocytopenia (HIT) – findings from the GerHIT multi-centre registry study. *Thrombosis Res*. 2014;134(1):29–35. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2014.03.029>.
24. Di Nisio M., Wichers I.M., Middeldorp S. Treatment for superficial thrombophlebitis of the leg. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(3):CD004982. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22419302/>
25. Warkentin T.E., Cook R.J., Marder V.J., Sheppard J.I., Moore J.C., Eriksson B.I. et al. Anti-platelet factor 4/heparin antibodies in orthopedic surgery patients receiving antithrombotic prophylaxis with fondaparinux or enoxaparin. *Blood*. 2005;106(12):3791–3796. <https://doi.org/10.1182/blood-2005-05-1938>.
26. Grouzi E., Kyriakou E., Panagou I., Spiliotopoulou I. Fondaparinux for the treatment of acute heparin-induced thrombocytopenia: a single-center experience. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2010;16(6):663–667. <https://doi.org/10.1177/1076029609347900>.
27. Авдеев С.Н., Адамян Л.В., Алексеева Е.И., Багненко С.Ф., Баранов А.А., Баранова Н.Н. и др. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версия 10 (08.02.2021). М.; 2021. Режим доступа: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attachments/000/054/588/original/%D0%92%D1%80%D0%B5%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D0%B5\\_%D0%9C%D0%A0\\_COVID-19\\_%28v.10%29-08.02.2021\\_%281%29.pdf](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attachments/000/054/588/original/%D0%92%D1%80%D0%B5%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D0%B5_%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v.10%29-08.02.2021_%281%29.pdf).
28. Семиголовский Н.Ю., Азанов Б.А., Иванова Е.В., Семиголовский С.Н. Левокарнитин при синдроме малого выброса у больных с острым инфарктом миокарда, дилатационной кардиомиопатией, миокардитом и эмболией легочной артерии. *Consilium Medicum*. 2017;19(5):38–42. Режим доступа: <https://medi.ru/info/13592/>

## REFERENCES

1. Siripanthong B., Nazarian S., Muser D., Deo R., Santangeli P., Khanji M.Y. et al. Recognizing COVID-19-related myocarditis: The possible pathophysiology and proposed guideline for diagnosis and management. *Heart Rhythm*. 2020;17(9):1463–1471. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2020.05.001>.
2. Puntmann V.O., Carerj M.L., Wieters I., Fahim M., Arendt C., Hoffmann J. et al. Outcomes of cardiovascular magnetic resonance imaging in patients recently recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020;5(11):1265–1273. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.3557>.
3. Errors in statistical numbers and data. *JAMA Cardiol*. 2020;5(22):1308. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.4648>.
4. Semigolovskii S.Yu., Vavilova T.V., Kashchenko V.A., Semigolovskii S.N., Sapegin A.A. Thrombocytopenia in the structure of hematological disorders in patients of a multiprofile hospital and possible ways to optimize its evaluation. *Meditinskii sovet = Medical Council*. 2017;(20):14–19. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-20-14-19>.
5. Semigolovskiy N.Yu. Clinical validation of a new algorithm for diagnosis and treatment of heparin-induced thrombocytopenia. In: *Educational forum "Errors, dangers and complications in anesthesiology and resuscitation"*. Moscow, February 15-16, 2019. Moscow; 2019. (In Russ.)
6. Battistelli S., Genovese A., Gori T. Heparin-induced thrombocytopenia in surgical patients. *Am J Surg*. 2010;199(1):43–51. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2009.01.029>.
7. Greinacher A., Selleng K. Thrombocytopenia in the Intensive Care Unit Patient. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2010;2010:135–143. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2010.1.135>.

8. Glance L.G., Blumberg N., Eaton M.P., Lustik S.J., Osler T.M., Wissler R. et al. Preoperative Thrombocytopenia and Postoperative Outcomes after Noncardiac Surgery. *Anesthesiology*. 2014;120(1):62–75. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3182a4441f>.
9. Salter B.S., Weiner M.W., Trinh M.A., Heller J., Evans A.S., Adams D.H., Fischer G.W. Heparin-Induced Thrombocytopenia: A Comprehensive Clinical Review. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(21):2519–2532. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.02.073>.
10. Lo G.K., Juhl D., Warkentin T.E., Sigouin C.S., Eichler P., Greinacher A. Evaluation of pretest clinical score (4 T's) for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia in two clinical settings. *J Thromb Haemost*. 2006;4(4):759–765. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2006.01787.x>.
11. Cuker A., Cines D.B. How I treat heparin-induced thrombocytopenia. *Blood*. 2012;119(10):2209–2218. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-11-376293>.
12. Bokeriya L.A., Chicherin I.N. *Heparin-induced thrombocytopenia (current status of the problem)*. Moscow: Bakulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery of the RAMS; 2007. 96 p. (In Russ.)
13. Warkentin T.E. Clinical presentation of heparin-induced thrombocytopenia. *Semin Hematol*. 1998;35(4 suppl. 5):9–16. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9855179>.
14. Szokol J.W. Heparin-induced thrombocytopenia. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*. 2010;(14):73–74. <https://doi.org/10.1177/1089253210362795>.
15. LaMuraglia G. M., Houbballah R., Laposata M. The identification and management of heparin-induced thrombocytopenia in the vascular patient. *J Vasc Surg*. 2012;55(2):562–570. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2011.10.082>.
16. Linkins L.A., Dans A.L., Moores L.K., Bona R., Davidson B.L., Schulman S., Crowther M. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl.):e495S–e530S. <https://doi.org/10.1378/chest.11-2303>.
17. Muslimani A.A., Ricaurte B., Daw H.A. Immune heparin-induced thrombocytopenia resulting from preceding exposure to heparin catheter flushes. *Am J Hematol*. 2007;82(7):652–655. <https://doi.org/10.1002/ajh.20849>.
18. Watson H., Davidson S., Keeling D. Guidelines on the diagnosis and management of heparin-induced thrombocytopenia: second edition. *Br J Haematol*. 2012;159(5):528–540. <https://doi.org/10.1111/bjh.12059>.
19. Kelton J.G., Arnold D.M., Bates S.M. Nonheparin anticoagulants for heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 2013;368(8):737–744. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1206642>.
20. Kashaev M.S., Farkhutdinov F.F., Taymasova I.A., Safin R.F., Fattakhov R.F., Karimov I.R. et al. The case of deep vein thrombosis treatment against heparin-induced thrombocytopenia. *Meditinskiy vestnik Bashkortostana = Bashkortostan Medical Journal*. 2017;12(4):79–83. (In Russ.) Available at: <https://medvestb.elpub.ru/jour/article/view/131>.
21. Barilla D., Martinelli G.L., Cotroneo A., Romano A., Iacopino P. Thrombosis due to Heparin-induced Thrombocytopenia in Cardiac Surgery: is Fondaparinux an Effective Treatment? *J Cardiovasc Dis Diagn*. 2016;4(3):240. <https://doi.org/10.4172/2329-9517.1000240>.
22. Kang M., Alahmadi M., Sawh S., Kovacs M.J., Lazo-Langner A. Fondaparinux for the treatment of suspected heparin-induced thrombocytopenia: a propensity score-matched study. *Blood*. 2015;125(6):924–929. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-09-599498>.
23. Schindewolf M., Steindl J., Beyer-Westendorf J., Schellong S., Dohmen P.M., Brachmann J. et al. Frequent off-label use of fondaparinux in patients with suspected acute heparin-induced thrombocytopenia (HIT) – findings from the GerHIT multi-centre registry study. *Thrombosis Res*. 2014;134(1):29–35. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2014.03.029>.
24. Di Nisio M., Wichers I.M., Middeldorp S. Treatment for superficial thrombophlebitis of the leg. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(3):CD004982. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22419302/>
25. Warkentin T.E., Cook R.J., Marder V.J., Sheppard J.I., Moore J.C., Eriksson B.I. et al. Anti-platelet factor 4/heparin antibodies in orthopedic surgery patients receiving antithrombotic prophylaxis with fondaparinux or enoxaparin. *Blood*. 2005;106(12):3791–3796. <https://doi.org/10.1182/blood-2005-05-1938>.
26. Grouzi E., Kyriakou E., Panagou I., Spiliotopoulou I. Fondaparinux for the treatment of acute heparin-induced thrombocytopenia: a single-center experience. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2010;16(6):663–667. <https://doi.org/10.1177/1076029609347900>.

27. Avdeev S.N., Adamyan L.V., Alekseeva E.I., *Bagnenko S.F., Baranov A.A., Baranova N.N. et al. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Interim recommendations. Version 10 (08.02.2021)*. Moscow; 2021. (In Russ.) Available at: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/054/588/original/%D0%92%D1%80%D0%B5%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D0%B5\\_%D0%9C%D0%A0\\_COVID-19\\_%28v.10%29-08.02.2021\\_%281%29.pdf](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/054/588/original/%D0%92%D1%80%D0%B5%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D0%B5_%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v.10%29-08.02.2021_%281%29.pdf).
28. Semigolovskiy N.Yu., Azanov B.A., Ivanova E.V., Semigolovskiy S.N. Levocarnitine in the syndrome of low cardiac output in patients with acute myocardial infarction, dilated cardiomyopathy, myocarditis and pulmonary embolism. *Consilium Medicum*. 2017;19(5):38–42. (In Russ.) Available at: <https://medi.ru/info/13592/>

#### Информация об авторах:

**Семиголовский Никита Юрьевич**, д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, Санкт-Петербургский государственный медицинский университет; 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9; заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии (кардиореанимации), Клиническая больница №122 Северо-западного окружного научно-клинического центра имени Л.Г. Соколова; 194291, Россия, Санкт-Петербург, проспект Культуры, д. 4; [semigolovskii@yandex.ru](mailto:semigolovskii@yandex.ru)

**Мазуренко Сергей Олегович**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, Санкт-Петербургский государственный медицинский университет; 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9; [dr\\_mazurenko@mail.ru](mailto:dr_mazurenko@mail.ru)

**Семиголовский Савва Никитович**, сердечно-сосудистый хирург, Хирургия Гранд Мед; 190031, Россия, Санкт-Петербург, пер. Спасский, д. 14/35; [semigolovskii@yandex.ru](mailto:semigolovskii@yandex.ru)

**Шабалина Марина Олеговна**, к.м.н., ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, Санкт-Петербургский государственный медицинский университет; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9; [marina.shabalina.1956@mail.ru](mailto:marina.shabalina.1956@mail.ru)

#### Information about the authors:

**Nikita Yu. Semigolovskii**, Dr. Sci. (Med.), Professor at the Department of Internal Medicine, St Petersburg University; 7–9, Universitetskaya Emb., St Petersburg, 199034, Russia; Head of the Department of Intensive Care and Resuscitation (Cardiac Intensive Care Unit), Clinical Hospital №122 of the North-West District Research and Clinical Center named after L.G. Sokolov; 4, Kultuty Ave., St Petersburg, 194291, Russia; [semigolovskii@yandex.ru](mailto:semigolovskii@yandex.ru)

**Sergey O. Mazurenko**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Internal Medicine, St Petersburg University; 7–9, Universitetskaya Emb., St Petersburg, 199034, Russia; [semigolovskii@yandex.ru](mailto:semigolovskii@yandex.ru)

**Savva N. Semigolovskii**, Cardiovascular Surgeon, GrandMed Surgery; 14/35, Spasskiy Lane, St Petersburg, 35190031, Russia; [semigolovskii@yandex.ru](mailto:semigolovskii@yandex.ru)

**Marina O. Shabalina**, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor at the Department of Internal Medicine, St Petersburg University; 7–9, Universitetskaya Emb., St Petersburg, 199034, Russia; [marina.shabalina.1956@mail.ru](mailto:marina.shabalina.1956@mail.ru)



# Фраксипарин

надропарин кальция

Антикоагулянт, на который вы можете положиться

- **Фраксипарин – единственный НМГ, достоверно снижающий смертность у оперированных пациентов<sup>1,2</sup>**
- **Фраксипарин – единственный НМГ, достоверно снижающий риск тромбоза глубоких вен\* по сравнению с гепарином<sup>3</sup>**
- **Фраксипарин – сопоставимый риск развития кровотечений по сравнению с НФГ<sup>4</sup>**
- **Фраксипарин имеет сравнимую эффективность и меньший риск кровотечений, чем эноксапарин<sup>5,6</sup>**
- **Фраксипарин (кальциевая соль надропарина) переносится<sup>5</sup> лучше эноксапарина натрия<sup>7</sup>**

\* Бессимптомные ТГВ; <sup>1</sup> В исследовании принимали участие пациенты с колоректальным раком; <sup>2</sup> Локальная переносимость  
1. Geerts W. et al. Prevention of Venous Thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition) Chest 2008; 133: 381-453. 2. Franco Piovella and Marisa Barone. Clinical Experience of Nadroparin in Patients with Cancer. European Oncological Disease. Volume 4 issue 1, 2008; 3. Mismetti P et al. Meta analysis of low molecular weight heparin in the prevention of venous thromboembolism in general surgery. Br J Surg. 2001; 88: 913-30; 4. European Fraxiparine Study Group. Comparison of a LMWH and UFH for the prevention of deep venous thrombosis in patients undergoing abdominal surgery. The EFS Group. Br J Surg. 1988; 75: 1058-63; 5. Simonneau G et al. A randomized study comparing the efficacy and safety of nadroparin 2850 IU (0.3 ml) vs. enoxaparin 4000 IU (40 mg) in the prevention of venous thromboembolism after colorectal surgery for cancer. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2006(4): 1693-1700. 6. Сравнение эффективности в отношении ВТЭО между Фраксипарином и эноксапарином в данном исследовании статистически не подтверждено, однако эноксапарин не доказал преимуществ перед Фраксипарином; 7. Albanese C et al. Comparison

**КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ФРАКСИПАРИН, раствор для подкожного введения, 9500 МЕ анти-Ха/мл, МНН: Надропарин кальция. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** Профилактика тромбозмических осложнений: при общехирургических и ортопедических вмешательствах; у пациентов с высоким риском тромбообразования (при острой дыхательной и/или респираторной инфекции, и/или сердечной недостаточности), находящихся на постельном режиме в связи с острой терапевтической патологией или госпитализированных в отделения реанимации или интенсивной терапии. Лечение тромбозов легочной артерии средней/тяжелой степени тяжести или проксимального тромбоза глубоких вен нижних конечностей. Профилактика свертывания крови во время гемодиализа. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: ПРОФИЛАКТИКА ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ: При общехирургических вмешательствах: рекомендованная доза Фраксипарина составляет 0,3 мл (2850 анти-Ха МЕ) подкожно за 2 – 4 часа до операции, затем 1 раз в день в течение всего периода риска тромбообразования (но не менее 7 дней). При ортопедических вмешательствах: дозировка в зависимости от массы тела пациента. Начальная доза назначается за 12 ч до операции, 2-ая доза – через 12 ч после завершения операции. Далее до 3-его дня после операции 1 раз в сутки: до 50 кг – 0,2 мл, 50 – 69 кг – 0,3 мл, более 70 кг – 0,4 мл; с 4 дня: до 50 кг – 0,3 мл, 50 – 69 кг – 0,4 мл, более 70 кг – 0,6 мл, подкожно. Минимальный срок терапии составляет 10 дней. Пациенты с высоким риском тромбообразования, находящиеся на постельном режиме в связи с острой терапевтической патологией или госпитализированные в отделения реанимации или интенсивной терапии: Фраксипарин назначается подкожно 1 раз в сутки. Доза зависит от массы тела (до 70 кг – 0,4 мл, более 70 кг – 0,6 мл). Фраксипарин применяется в течение всего периода риска тромбообразования. ЛЕЧЕНИЕ ТРОМБОЭМБОЛИИ: Фраксипарин назначается подкожно 2 раза в день (каждые 12 часов) в течение 10 дней. Доза зависит от массы тела пациента (из расчета 86 анти-Ха МЕ/кг массы тела). ПРОФИЛАКТИКА СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ В СИСТЕМЕ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО КРОВООЧИЩЕНИЯ ПРИ ГЕМОДИАЛИЗЕ: Доза Фраксипарина должна быть установлена для каждого пациента индивидуально с учетом технических условий диализа и веса пациента (до 50 кг – 0,3 мл, до 69 кг – 0,4 мл, 70 кг и более – 0,6 мл). Фраксипарин вводится однократно в артериальную линию петли диализа в начале каждого сеанса. В случае, если сеанс диализа продолжается дольше 4 часов, Фраксипарин может быть введен дополнительно в меньших дозах. У пациентов с повышенным риском кровотечения рекомендовано применять половинную дозу препарата для проведения диализа. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ: Очень часто – кровотечение (чаще всего выявлялись у пациентов с другими факторами риска), гематомы в месте инъекции. Часто – повышение активности «печеночных» трансаминаз, как правило, транзиторное. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: повышенная чувствительность к надропарину или любому другому компоненту препарата; наличие в анамнезе тяжелой гепарин-индуцированной тромбоцитопении (ГИТ) II типа, вызванной применением нефрационированного или низкомолекулярного гепарина, или любой тромбоцитопении, вызванной применением надропарина; тромбоцитопения в сочетании с положительным тестом на антитромбоцитарные антитела in vitro в присутствии надропарина кальция; признаки кровотечения или повышенный риск кровотечения, связанный с нарушением гемостаза, за исключением ДВС-синдрома, не вызванного гепарином; органические поражения органов со склонностью к кровоточивости (например, острая зава нечулда или двенадцатиперстной кишки); внутримозговое кровоизлияние; острый инфекционный эндокардит; тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) у пациентов, получающих Фраксипарин с целью лечения тромбозов и венозных тромбозов, нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без зубца Q; травмы или оперативные вмешательства на головном и спинном мозге или на глазах; местная и регионарная анестезия при плановой хирургии у пациентов, получающих Фраксипарин с целью лечения тромбозов легочной артерии, тромбоза глубоких вен, нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без зубца Q. С ОСТОРОЖНОСТЬЮ: при заболеваниях с повышенным риском кровотечения, в т.ч. в анамнезе, при комбинации с препаратами, усиливающими риск кровотечения, при тяжелой артериальной гипертензии и др. заболеваниях – полностью см. Инструкцию по медицинскому применению препарата. ПРИМЕНЕНИЕ В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ И ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ, ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ, ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ: см. Инструкцию по медицинскому применению препарата. УСЛОВИЯ ОТПУСКА: по рецепту, РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ: П N015872/01. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ: Аспен Фарма Трейдинг Лимитед, 3016 Лейн Дравв, Ситивест Бизнес Кампус, Дублин 24, Ирландия. ДАТА ОБНОВЛЕНИЯ: май 2019. ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ.

Наименование, адрес организации, уполномоченной владельцем регистрационного удостоверения лекарственного препарата на принятие претензий от потребителя: ООО «Аспен Хэлс» 123112, г. Москва, Пресненская наб., д. 6, стр. 2 Тел.: +7 (495) 969-20-51. Для получения дополнительной информации, посылки, направляйте запросы на электронную почту: [aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk](mailto:aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk) или звоните по телефону +7 (495) 108 02 40. [www.aspenpharma.com](http://www.aspenpharma.com) RU-U-NAD-03-20-00001





Клинический случай / Clinical case

## Перенесенный COVID-19 и возможность проведения транскатетерного протезирования аортального клапана у больного с тяжелым аортальным стенозом (разбор клинического случая)

**О.А. Землянская**<sup>✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-4035-2943>, zemo73@mail.ru**Э.В. Курилина**, <https://orcid.org/0000-0002-3208-534X>, ellakurilina@yandex.ru**Е.П. Панченко**, <https://orcid.org/0000-0002-1174-2574>, lizapanchenko@mail.ru

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

### Резюме

Представлен летальный случай тяжелого стеноза устья аорты у больного с не диагностированной вовремя, длительно персистирующей ковидной инфекцией. Больной был госпитализирован для решения вопроса об оперативной коррекции аортального порока. При поступлении отмечались явления недостаточности кровообращения на уровне 3–4-го ФК по NYHA и клиника стенокардии. Подробный сбор анамнеза об эпидемиологическом окружении и симптомах перенесенной осенью 2020 г. пневмонии вызвал подозрение на ее ковидный генез. Впоследствии это предположение было подтверждено данными лабораторных, инструментальных исследований, а также результатами патолого-анатомического вскрытия. Исследование микропрепаратов показало признаки развернутого васкулита с тромбозами мелких ветвей легочной артерии и фокусами пневмофиброза различной степени давности, что также свидетельствовало в пользу перенесенной ковидной инфекции. Учитывая тяжесть состояния больного при поступлении, проведение экстренного вмешательства на аортальном клапане не представлялось возможным. После стабилизации состояния и регрессии явлений недостаточности кровообращения планировалось одномоментное выполнение эндоваскулярной реваскуляризации коронарного русла и транскатетерного протезирования аортального клапана. Выполнить запланированное оперативное вмешательство не удалось. Иммуносупрессивное действие вируса SARS-CoV-2, по-видимому, привело к активизации аутофлоры и повышению восприимчивости к внутрибольничной инфекции. Присоединившаяся в ходе госпитализации двусторонняя полисегментарная бактериальная пневмония на фоне постковидных изменений в паренхиме легких способствовала развитию острого коронарного синдрома с желудочковыми нарушениями ритма. Пациент скончался от острой сердечно-легочной недостаточности. В статье также описаны представления об оперативной тактике ведения больных со стенозом устья аорты в условиях пандемии.

**Ключевые слова:** COVID-19, пневмония, стеноз устья аорты, транскатетерное протезирование аортального клапана, ТИАК

**Для цитирования:** Землянская О.А., Курилина Э.В., Панченко Е.П. Перенесенный COVID-19 и возможность проведения транскатетерного протезирования аортального клапана у больного с тяжелым аортальным стенозом (разбор клинического случая). *Атеротромбоз*. 2021;11(2):122–134. <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2021-11-2-122-134>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Past COVID-19 infection and feasibility of transcatheter aortic valve replacement in a patient with severe aortic stenosis (a clinical case study)

**Oxana A. Zemlyanskaya**<sup>✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-4035-2943>, zemo73@mail.ru**Ehlla V. Kurilina**, <https://orcid.org/0000-0002-3208-534X>, ellakurilina@yandex.ru**Elizaveta P. Panchenko**, <https://orcid.org/0000-0002-1174-2574>, lizapanchenko@mail.ruNational Medical Research Center of Cardiology; 15a, 3<sup>rd</sup> Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia

### Abstract

A fatal case of severe stenosis of the aortic orifice in a patient with not diagnosed in time, long-term persistent covid infection is presented. The patient was hospitalized to resolve the issue of surgical correction of the aortic stenosis. On admission, there were symptoms of circulatory failure at the level of 3–4 functional class according to NYHA and angina pectoris clinic. A detailed collection of anamnesis about the epidemiological environment and symptoms of pneumonia suffered in the fall of 2020 raised suspicions of its

covid genesis. Subsequently, this assumption was confirmed by the data of laboratory, instrumental studies, as well as the results of the pathological and anatomical autopsy. The study of microslides showed signs of extensive vasculitis with thrombosis of small branches of the pulmonary artery and foci of pneumofibrosis of various degrees of prescription, which also testified in favor of the transferred covid infection. Taking into account the severity of the patient's condition upon admission, it was not possible to perform emergency intervention on the aortic valve. After stabilization of the state and regression of the phenomena of circulatory failure, it was planned to simultaneously perform endovascular revascularization of the coronary valve bed and transcatheter aortic valve replacement. The planned surgical intervention failed. The immunosuppressive effect of the SARS-CoV-2 virus, apparently, led to the activation of autoflora and an increase in inflammation for nosocomial infection. Bilateral polysegmental bacterial pneumonia that joined during hospitalization, against the background of postcovid changes in the lung parenchyma, contributed to the development of acute coronary syndrome with ventricular arrhythmias. The patient died from acute cardiopulmonary failure. The article also presents ideas about the operational tactics of managing patients with aortic stenosis in a pandemic.

**Keywords:** COVID-19, pneumonia, aortic stenosis, transcatheter aortic valve replacement, TAVR

**For citation:** Zemlyanskaya O.A., Kurilina E.V., Panchenko E.P. Past COVID-19 infection and feasibility of transcatheter aortic valve replacement in a patient with severe aortic stenosis (a clinical case study). *Aterotromboz = Atherothrombosis*. 2021;11(2):122–134. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2021-11-2-122-134>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Пандемия, вызванная новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) с развитием острого респираторного синдрома (Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2), продолжается и характеризуется высокой заболеваемостью и смертностью. С конца 2019 г. новая коронавирусная инфекция широко распространилась на территории КНР, а с 11 марта 2020 г. официально была объявлена ВОЗ пандемией<sup>1</sup>. К началу октября 2021 г., по данным Центра науки и инженерии Университета Джона Хопкинса, в мире зарегистрировано более 230 млн подтвержденных случаев COVID-19, около 4,8 млн человек умерли<sup>2</sup>.

Наиболее тяжело COVID-19 протекает у коморбидных пациентов, а самой часто встречающейся сопутствующей патологией у этих пациентов являются сердечно-сосудистые заболевания [1].

В нашей статье мы хотели привлечь внимание к больным с пороками клапанов сердца (в частности, с аортальным стенозом), которые подвергаются существенному риску осложнений во время пандемии COVID-19.

Пандемия создала огромную проблему для системы здравоохранения во всем мире. Многие многопрофильные больницы и крупные специализированные центры были перепрофилированы в центры для лечения COVID-19. Это привело к значительному снижению количества плановых процедур, в т. ч. кардиохирургических [2]. По данным С.М. Otto et al., смертность у пациентов с тяжелым симптомным стенозом устья аорты, получающих консервативное лечение, достигает 50% через 1 год и 70–80% через 2 года [3]. Таким образом, задержка хирургического лечения аортального клапана даже на несколько месяцев крайне негативно влияет на прогноз у таких больных.

Кроме того, уровень смертности у больных с клапанными пороками и COVID-19 значительно выше, чем у инфицированных пациентов без клапанной патологии. Согласно данным международного многоцентрового реестра, четверо из

<sup>1</sup> Naming the coronavirus disease (COVID-19) and the virus that causes it 2020. Available at: [https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it).

<sup>2</sup> COVID-19 Map. Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. Available online: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>.

10 пациентов с различными пороками клапанов сердца и подтвержденным COVID-19 умирают в течение месяца после поступления в больницу. При отдельном анализе группы старше 80 лет со стенозом устья аорты 30-дневная смертность оказалась драматически высокой – 59,5%. Проведение хирургической коррекции аортального порока позволило снизить ее до 16,7%, что фактически было сопоставимо с фоновой частотой летальности у госпитализированных пациентов с COVID-19 без клапанной болезни [4]. В настоящей статье представлен фатальный случай не диагностированной вовремя, длительно персистирующей ковидной инфекции у больного с дегенеративным критическим стенозом аортального клапана, а также представления об оперативной тактике ведения больных со стенозом устья аорты в условиях пандемии.

### КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент С. 72 лет с дегенеративным аортальным пороком с преобладанием стеноза устья аорты был госпитализирован в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» МЗ РФ в мае 2021 г. для решения вопроса об оперативной коррекции порока.

Впервые стеноз устья аорты был обнаружен около двух лет назад. Предлагалось оперативное лечение, от которого 2 года назад больной отказался.

Пациент отмечал, что существенное снижение толерантности к физической нагрузке из-за сильнейшей одышки появилось с осени 2020 г., в этот период времени отмечал появление субфебрильной температуры. Со слов больного, в ноябре 2020 г. самочувствие было очень плохим из-за слабости и одышки. Врачом поликлиники был выставлен диагноз пневмонии. Однократно взятый мазок из носоглотки на ПЦР-тест на коронавирус SARS-CoV-2 был отрицательным. Инструментальные исследования (рентгенография легких, МСКТ легких) не проводились. Данных о насыщении крови кислородом в тот

период нет. Больной лечился амбулаторно антибиотиками и бронхолитиками.

В апреле 2021 г. был госпитализирован по месту жительства в связи с впервые возникшими явлениями недостаточности кровообращения по обоим кругам кровообращения (венозный застой в легких, отеки нижних конечностей, застойная печень). По данным ЭхоКГ определялась умеренная дилатация левых полостей сердца, максимальный градиент давления на аортальном клапане составил 59 мм рт. ст., средний – 28 мм рт. ст., площадь АК 0,4 см<sup>2</sup>. Для исключения коронарного атеросклероза была выполнена коронароангиография. Были выявлены пограничные стенозы коронарных артерий. При выписке больному была рекомендована консультация кардиохирурга для решения вопроса об оперативной коррекции аортального порока. С явлениями недостаточности кровообращения полностью справиться не удалось. В мае 2021 г. пациент поступил в НИИЦ кардиологии с явлениями недостаточности кровообращения на уровне 3–4-го ФК по NYHA и клиникой стенокардии. При рентгенографии легких визуализировались признаки интерстициального отека легких. При ЭхоКГ был подтвержден выраженный стеноз устья аорты ( $V_{\max}$  4,2 м/с;  $mГДсАК$  = 70 мм рт. ст.;  $сГДсАК$  = 40 мм рт. ст.;  $AVA$  = 0,4 см<sup>2</sup>). Определялась выраженная эксцентричная гипертрофия миокарда ЛЖ, расширение левых камер сердца, полости правого желудочка, а также признаки гидроторакса и асцита. На фоне блокады левой ножки пучка Гиса и умеренного диффузного снижения систолической функции миокарда ( $ФВ$  33–34%) определялась зона гипокинезии в области среднего сегмента передне-перегородочной стенки с переходом на верхушку ЛЖ.

При просмотре коронарограмм, сделанных по месту жительства, совместно с сотрудниками отдела рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения был диагностирован



осложненный 80%-ный стеноз проксимального сегмента передней нисходящей артерии. Учитывая предстоящую транскатетерную имплантацию аортального клапана, было решено предварительно провести стентирование передней нисходящей артерии.

Была усилена мочегонная терапия – фуросемидом до 120 мг в/в, продолжена гиполипидемическая и антиагрегантная терапия (аторвастатин 20 мг/сут, клопидогрел 75 мг/сут). Однако адекватного диуретического эффекта получено не было. В связи со снижением АД до 80–90/60 мм рт. ст. и низким диурезом больной был переведен в ПРИТ. Был установлен мочевой катетер.

Через сутки у пациента отмечено повышение температуры до 37,8 °С, в легких появились влажные хрипы, больше справа. В анализах крови был отмечен лейкоцитоз до 15,5 тыс., повышение СРБ до 125 мг/л. Была начата терапия цефтриаксоном 2 г/сут. С учетом эпидемиологической обстановки для исключения COVID-19 как возможной причины ухудшения состояния дважды были получены отрицательные результаты мазков из зева. При исследовании антител к коронавирусу SARS-CoV-2 были выявлены повышенные титры антител класса IgG (коэффициент позитивности 12,1), а также IgM (коэффициент позитивности 5,8). По данным МСКТ в легких отмечались изменения, малохарактерные для острого периода COVID-19. Определялись признаки двустороннего гидроторакса, отека легких, хронического бронхита. Тем не менее легочный рисунок был диффузно усилен за счет интерстициального компонента с участками инфильтрации по типу «матового стекла», расположенными в верхне-средних отделах легких, преимущественно в центральных и прикорневых отделах. В нижних долях легких определялись изменения воспалительного (невирусного) генеза (рис. 1).

В последующие два дня температура была 37,6–37,8 °С. На фоне внутривенной мочегонной терапии отмечалось превышение диуреза на

**РИСУНОК 1. Мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки**  
**FIGURE 1. Chest CT**



500–700 мл. Вес снизился на 3 кг. Явления недостаточности кровообращения уменьшились, АД стабилизировалось на цифрах 110–118/70 мм рт. ст., и больной был переведен в отделение.

Учитывая тяжесть состояния больного, обсуждался вопрос о возможности проведения одномоментного стентирования коронарных артерий и эндоваскулярного протезирования аортального клапана. Проведение вмешательства планировалось после стабилизации состояния больного.

Была продолжена терапия диуретиками в/в, антибактериальная, гиполипидемическая, антиагрегантная терапия, проводилась терапия профилактическими дозами эноксапарина. В последующие дни отмечалась клинически положительная динамика: снижение температуры тела с сохранением субфебрилитета до 37,1 °С только в утренние часы, уменьшение количества хрипов в легких. Приступов стенокардии не было. Сатурация крови кислородом по данным пульсоксиметрии без оксигенотерапии составляла 94–97%.

В анализах крови отмечалась тенденция к снижению уровня гемоглобина, эритроцитов и гематокрита. В анализах мочи – гематурия (до 1996 эр/мкл), которая рассматривалась как

последствие катетеризации мочевого пузыря в ПРИТ и отсутствовала в повторных анализах мочи. Других явных источников кровопотери не фиксировалось. Кроме того, у больного впервые был выявлен сахарный диабет. За время госпитализации уровень глюкозы крови 11,9–19 ммоль/л. Был осмотрен эндокринологом, назначена терапия инсулинами, метформинном. На 7-е сут. госпитализации дежурный медицинский персонал был вызван сиделкой пациента в 5:28 в связи с отсутствием дыхания у больного. При осмотре больной лежал с признаками отсутствия дыхания и пульса на магистральных артериях. Незамедлительно начаты реанимационные мероприятия в виде непрямого массажа сердца, вызвана дежурная бригада ПРИТ. По данным монитора дефибриллятора регистрировалась фибрилляция желудочков с переходом в асистолию. На фоне продолжающихся в течение 40 мин реанимационных мероприятий восстановить спонтанное кровообращение не удалось. В 6:30 констатируется смерть.

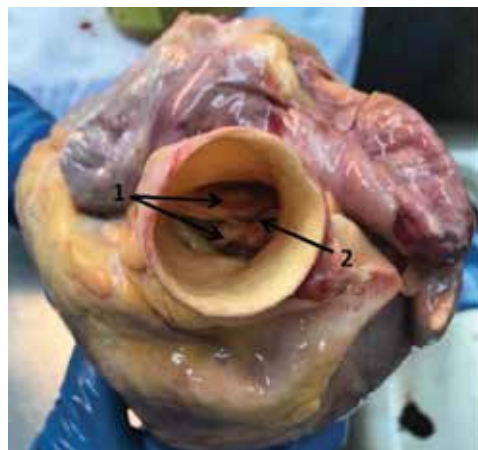
На вскрытие больной был отправлен с диагнозом «Основное заболевание: приобретенный порок сердца: тяжелый стеноз устья аорты, недостаточность аортального клапана 1–2-й ст. Выраженная эксцентричная гипертрофия миокарда левого желудочка. Систолическая дисфункция левого желудочка (ФВ 33–34%). ИБС: стенокардия. Атеросклероз коронарных артерий: осложненный 80%-ный стеноз в передней нисходящей артерии, 50–60% стенозы в огибающей и правой коронарной артерии. Перенесенный инфаркт миокарда передней локализации неустановленной давности. Нарушения проводимости сердца: блокада левой ножки пучка Гиса».

**Осложнения:** Хроническая сердечная недостаточность 3-й ст. (III–IV ФК по NYHA). Двусторонний гидроторакс, асцит, застойная печень. Почечно-печеночная недостаточность. Легочная гипертензия 2–3-й ст. Отек легких от 21.05.2021 г. Двусторонняя пневмония от 22.05.2021 г. Острый коронарный синдром от 27.05.2021 г. Острая

сердечно-сосудистая недостаточность. Асистолия. Реанимационные мероприятия от 27.05.2021 г. **Фоновое заболевание:** Перенесенная новая коронавирусная инфекция (COVID-19) от октября 2020 г. Сахарный диабет, впервые выявленный. ХОБЛ. Обострение хронического бронхита. Хроническая болезнь почек 2-й стадии. **Сопутствующие заболевания:** Распространенный атеросклероз с поражением аорты, подвздошных, брахиоцефальных и артерий нижних конечностей. Анемия легкой степени. Операция частичной резекции щитовидной железы в 1999 г., послеоперационный гипотиреоз, медикаментозно компенсированный. Уролитиаз. Хронический катаральный гастрит.

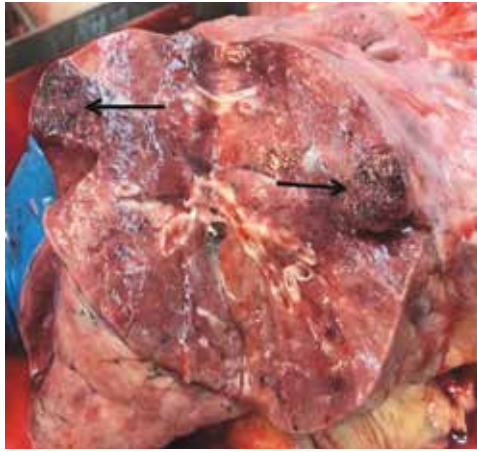
При патолого-анатомическом исследовании сердце увеличено в размерах 16 × 12 × 10,0 см, масса 780 г. Масса легких также увеличена. Фиброзное кольцо аортального клапана каменистой плотности. Створки аортального клапана с выраженным кальцинозом, практически неподвижны (рис. 2).

**РИСУНОК 2. Вид сердца, стеноз устья аорты, запаянные и кальцинированные створки аортального клапана (1), суженное отверстие аортального клапана (2)**  
**FIGURE 2. Heart, aortic stenosis, calcification of the aortic valve cusps (1), the aortic valve opening is narrowed (2)**



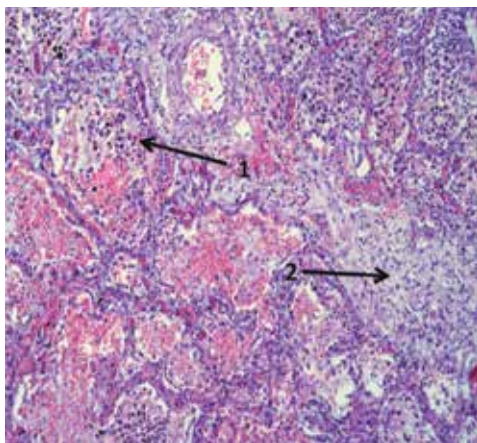
**РИСУНОК 3. Полисегментарная пневмония**  
Стрелками указаны фокусы карнификации легкого

**FIGURE 3. Polysegmental pneumonia** Arrows indicate foci of lung carnification



**РИСУНОК 4. Микропрепарат легких, зоны фиброза и воспаления, признаки бактериального повреждения. Бактерии и лейкоциты (1), фокус интерстициального фиброза (2)**

**FIGURE 4. Lungs, areas of fibrosis and inflammation, signs of bacterial damage. Bacteria and leukocytes (1), Focus of interstitial fibrosis (2)**



Морфологическая картина подтвердила особенности клинического течения сердечно-сосудистой патологии у больного. Установлены признаки перенесенной ранее ковидной пневмонии и вновь присоединившейся бактериальной (рис. 3).

При исследовании микропрепаратов сердца определялась выраженная волнообразная деформация мышечных волокон, множественные очаги контрактурных повреждений, что свидетельствовало в пользу аритмогенной смерти. Исследование микропрепаратов легких показало признаки развернутого васкулита с тромбозами мелких веточек легочной артерии и фокусами пневмофиброза различной давности (рис. 4, 5).

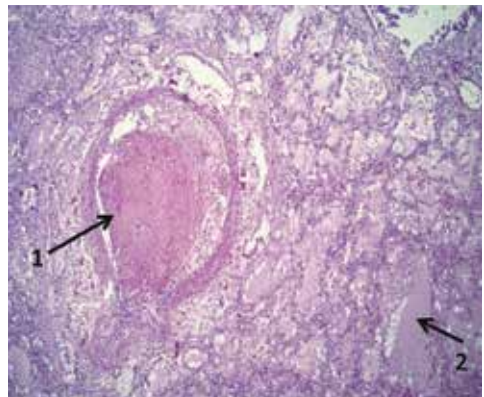
#### Патолого-анатомический диагноз

**Основное комбинированное заболевание:**

1. Приобретенный дегенеративный порок сердца: тяжелый аортальный стеноз, недостаточность аортального клапана. 2. Атеросклероз аорты и коронарных артерий с гемодинамически

**РИСУНОК 5. Тромб в просвете мелкой ветви легочной артерии (1), признаки альвеолярного отека легких (2)**

**FIGURE 5. Thrombus in the lumen of the small branch of the pulmonary artery (1), alveolar pulmonary edema (2)**



значимым стенозом. Постинфарктный кардиосклероз: сформированный соединительнотканый рубец передней стенки левого желудочка. **Фоновое:** гипертоническая болезнь с поражением сердца и почек. Сахарный диабет 2-го типа. Микроангиосклероз смешанного генеза. Перенесенная новая коронавирусная инфекция: титр IgG (12,1), IgM (5,8) от 24.05.2021 г. **Осложнение:** легочная гипертензия. Застойное венозное полнокровие внутренних органов: печени, почек, селезенки, легких. Двусторонняя, преимущественно нижнедолевая, полисегментарная пневмония. Пневмофиброз. Двусторонний гидроторакс. Асцит. Отек легких. Отек головного мозга.

Таким образом, смерть больного последовала от декомпенсации сердечной деятельности, обусловленной длительным течением ишемической болезни сердца с мультифокальным поражением сосудов сердца, очагом заместительного кардиосклероза в области передней стенки левого желудочка, патологией аортального клапана и сформированной вследствие измененной гемодинамики легочной гипертензией. Присоединившаяся в ходе госпитализации двусторонняя полисегментарная бактериальная пневмония на фоне резорбтивных постковидных изменений в паренхиме легких усугубила тканевую гипоксию, что могло способствовать развитию острого коронарного синдрома с желудочковыми нарушениями ритма, приведшими к отеку легких и отеку головного мозга, явившихся непосредственной причиной смерти.

## ОБСУЖДЕНИЕ

При поступлении в НИИЦ кардиологии подробный опрос больного об эпидемиологическом окружении и симптомах перенесенной осенью 2020 г. пневмонии вызвал подозрение на ее ковидный генез. Пациент описывал характерную симптоматику перенесенной COVID-19-инфекции и ее последствий. Также укреплению

этого мнения способствовало прогрессирование явлений недостаточности кровообращения в апреле 2021 г., возникшее впервые в жизни.

Известно, что аортальный стеноз (АС) – это один из самых длительно компенсируемых пороков. Сердечный выброс в течение длительного времени остается нормальным за счет развивающейся гипертрофии миокарда левого желудочка. Скорость прогрессирования АС высоковариабельна. При естественном течении заболевания средняя скорость уменьшения площади аортального клапана (AVA) у пациентов может составлять от 0,10 до 1,0 см<sup>2</sup> в год [5, 6]. Факторами быстрой кальцификации аортального клапана являются гипертония, сахарный диабет, курение, дислипидемия, хроническая почечная недостаточность и другие факторы [7–19]. Почти все эти факторы присутствовали у нашего пациента, и маловероятно, что сахарный диабет появился недавно.

В последнее время появились предположения о негативном влиянии на прогрессирование стеноза устья аорты вируса SARS-CoV-2. Ангиотензин-превращающий фермент 2 (ACE2) является рецептором для SARS-CoV-2 и опосредует его проникновение в клетки-хозяева [20]. Помимо легких, ACE2 экспрессируется в пищеварительном тракте, почках, яичках, а также миокарде, сосудистых клетках и перичитах человека [21, 22]. Кроме того, ACE2 также был обнаружен в сердечных клапанах, преимущественно в аортальном клапане человека. Иммуоокрашивание позволило идентифицировать ACE2 в фибробластах стромы. Дисфункция этих клеток может вызвать патологические процессы в виде фиброза, пролиферации и воспаления [23]. В конечном итоге это может способствовать клапанному склерозу и развитию гемодинамических расстройств. Большинство из перечисленных факторов риска быстрого прогрессирования АС были у нашего пациента до перенесенной ковидной инфекции, и поэтому категорично утверждать, что именно

перенесенная инфекция драматически повлияла на увеличение степени стеноза, нельзя, но и полностью исключить ее влияние мы не можем. Заподозрить перенесенный пациентом COVID-19 нам позволил тщательный сбор анамнеза и выявленные повышенные титры антител класса IgG (КП 12,1), а также IgM (КП 5,8). Общеизвестно, что антитела класса IgM достигают максимума ко 2–3-й нед. заболевания с последующим постепенным снижением их концентрации. Антитела класса IgG начинают вырабатываться через 10–14 дней от начала заболевания, достигая максимальной концентрации примерно через месяц. С учетом динамики периодов развития коронавирусной инфекции был сделан вывод о том, что пациент уже перенес острую фазу и, по-видимому, находится в фазе реконвалесценции. Также обсуждалась возможность персистенции ковидной инфекции. Как правило, обнаружение IgM считается показателем острой инфекции или недавнего повторного инфицирования. Однако в настоящее время опубликованы немногочисленные данные, свидетельствующие о достаточно длительном сохранении повышенных уровней IgM у больных, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19. Сообщалось, что у 22,7% пациентов даже через 6 мес. после госпитализации по поводу коронавирусной инфекции сохранялась положительная реакция на антитела класса IgM [24]. По наблюдениям других авторов, через 1 год после госпитализации по поводу COVID-19 повышенный уровень антител класса IgM был отмечен у 12,80% больных. Среднее значение IgM к SARS-CoV-2 было схожим в различных возрастных группах и составило около 5 AU/мл, а у 1,86% наблюдавшихся пациентов уровень превышал 50 AU/мл. Что касается антител класса IgG, то их повышенный уровень фиксировался у 82,9% больных [25]. Причина столь долгого сохранения повышенных уровней IgM не ясна и подлежит дальнейшему изучению. Таким образом, полученные

данные обследования не противоречат нашему предположению о ковидном генезе пневмонии, перенесенной больным осенью 2020 г.

При МСКТ легких у больного легочный рисунок был диффузно усилен за счет интерстициального компонента, имелись участки инфильтрации по типу «матового стекла», признаки отека легких и бактериальной пневмонии. Исследование микропрепаратов показало признаки развернутого васкулита с тромбозами мелких ветвей легочной артерии и фокусами пневмофиброза различной степени давности, что также свидетельствовало в пользу перенесенной ковидной инфекции. Присоединившаяся в ходе госпитализации двусторонняя полисегментарная бактериальная пневмония, по-видимому, является следствием иммуносупрессивного действия вируса, которое приводит к активизации условно патогенной аутофлоры и снижению резистентности к внутрибольничной инфекции.

Основным механизмом повреждения легких при постковиде считается обширное хроническое повреждение альвеолярных эпителиальных и эндотелиальных клеток, которое приводит к непрерывной выработке провоспалительных цитокинов и активных форм кислорода, выделяющихся в окружающие ткани и кровоток. Повреждение эндотелия запускает активацию фибробластов, что способствует отложению коллагена и фибронектина и приводит к хроническому ремоделированию сосудов и альвеол и в конечном счете к развитию фиброза легких и легочной гипертензии. Активация компонента, нарушение нормальных путей свертывания крови и гипоксия могут приводить к развитию пролонгированного гипервоспалительного ответа и гиперкоагуляции, что увеличивает риск тромбозов [26].

В мировой литературе продолжают накапливаться данные о структурных и функциональных нарушениях легких у больных, перенесших пневмонию COVID-19. По данным небольшого когортного исследования COMEBAC, при

повторной МСКТ через 4 мес. после госпитализации по поводу COVID-19 изменения по типу «матового стекла» были выявлены у 63%, пневмофиброз встречался у 19% пациентов. У пациентов, переживших респираторный дистресс-синдром, частота выявления фиброза составляла 39% и была выше, чем у переболевших в более легкой форме. Однако функциональные тесты оценки дыхательной системы в большинстве случаев были нормальными [27]. Наиболее часто встречающимися резидуальными аномалиями при МСКТ грудной клетки являются интерстициальные изменения легких с преобладанием фиброза, инфильтрации по типу «матового стекла», участки консолидации/кавитации. В среднем пневмофиброз занимает около 10% от общего объема легких. Фокусы пневмофиброза описываются более чем у трети больных через 6 мес. после госпитализации по поводу острой ковидной инфекции [28], другие авторы указывают на более высокую распространенность этих изменений – до 72% [29]. Среди остаточных респираторных симптомов наиболее часто отмечается одышка, хронический кашель и боль в груди, что сопровождается нарушением функции легких [30, 31]. Однако через несколько месяцев, несмотря на сохраняющуюся одышку, функциональные легочные пробы нормализуются. Например, по данным Y. Goërtz et al., через 3 мес. после госпитализации 71% больных все еще продолжали жаловаться на одышку, но существенных функциональных отклонений при проведении проб не отмечалось [32].

Возраст, исходная степень поражения легких (по данным МСКТ грудной клетки) и потребность в интубации или инвазивной вентиляции определяют большую вероятность нарушения легочной функции через 3 мес. после перенесенного COVID-19. Участки инфильтрации по типу «матового стекла» визуализируются у 75% пациентов и ассоциируются с ухудшением функции легких. Применение стероидов во время острой

фазы не влияло на функцию легких или остаточные изменения в легких при МСКТ через 3 мес. после пневмонии COVID-19 [33].

По данным D.S. Hui et al., к 6 мес. у больных, переживших ОРДС SARS-CoV-2, средние объемы легких и спирометрические показатели были почти нормальными. Не было отмечено значительной разницы в измерении легочной функции через 12 мес. между теми, кто нуждался в ИВЛ, и теми, кому она не требовалась. Также не было обнаружено корреляции между респираторной функцией через месяц после инфекции и изменениями, выявленными при МСКТ легких [34, 35].

По данным других авторов, через 12 мес. у большинства больных наблюдалось существенное улучшение состояния и переносимости физических нагрузок, хотя около 5% пациентов все еще жаловались на одышку. К этому сроку функциональные легочные тесты все еще были снижены примерно у трети больных, а у 24% больных при МСКТ сохранялись постковидные изменения [36]. Учитывая тяжесть состояния больного при поступлении, проведение экстренного вмешательства на аортальном клапане не представлялось возможным. Проведение открытой операции было связано с особенно высоким интра- и послеоперационным риском. Поэтому в данном конкретном случае после стабилизации состояния и регрессии явлений недостаточности кровообращения планировалось одномоментное выполнение эндоваскулярной реваскуляризации коронарного русла и транскатетерного протезирования аортального клапана. Однако для пациентов со средним или низким хирургическим риском выбор оперативной тактики определяется не только риском самого вмешательства, но и новыми вводными, связанными с пандемией COVID-19. С учетом ограничения ресурсов здравоохранения и необходимости определения приоритетных вмешательств в период пандемии в мире широко дискутировались подходы к ведению больных,

которым требуются кардиохирургические операции. В различных странах создавались национальные рекомендации, опирающиеся на опыт отдельных специализированных центров, и опросы практикующих кардиохирургов – экспертов в области эндоваскулярного и хирургического лечения [37–40]. Общей тенденцией было выделение патологий, при которых требовалась неотложная помощь, и процедур, которые могли быть перенесены на более позднее время. Спорные случаи предлагалось решать мультидисциплинарной командой, исходя из местных условий.

Пациенты с тяжелым пороком клапанов сердца и COVID-19 имеют плохие клинические исходы. Отсрочка операции по замене клапана связана с повышением смертности в ожидании оперативного вмешательства и ухудшением выживаемости после него. Согласно опубликованным данным, летальность от всех причин в течение месяца после госпитализации достигает у таких больных почти 50%. Но выполнение хирургического или транскатетерного вмешательства даже во время инфекции позволяет существенно снизить это показатель: для пациентов моложе 80 лет – с 23,5 до 11,1%, для больных старше 80 лет – с 59,5 до 16,7% ( $p = 0,005$ ) [4].

В соответствии с позицией Европейского общества кардиологов в условиях пандемии приоритет следует отдавать больным с обмороками, сердечной недостаточностью (III–IV ФК по NYHA), высоким градиентом давления на клапане и/или нарушением функции левого желудочка. Для пациентов с минимальными симптомами или их отсутствием наиболее уместна стратегия настороженного ожидания и наблюдения.

Процедуры TAVR могут выполняться эффективно и безопасно во время пандемии COVID-19 с использованием щадящего подхода, ранней выписки и надлежащего использования средств индивидуальной защиты [41]. В этой связи была отмечена общая тенденция к более частому

выбору эндоваскулярных вмешательств (TAVR) по сравнению с открытыми хирургическими операциями (SAVR), в т. ч. у больных с умеренным риском. Кроме того, в исследованиях EVOLUT и PARTNER 3, в которых изучались больные со стенозом устья аорты и низким риском, были отмечены лучшие результаты (включая смертность) после TAVR [42, 43]. На сегодняшний день нет единого мнения относительно ковидного статуса пациентов, идущих на оперативные вмешательства. Известно, что примерно у 80% пациентов, инфицированных COVID-19, заболевание протекает бессимптомно или в легкой форме и только 20% требуется госпитализация.

Согласно рекомендациям Американской ассоциации хирургов, пациенты со стенозом устья аорты и острой рефрактерной или рецидивирующей сердечной недостаточностью, а также с недавними или рецидивирующими обмороками при физической нагрузке или пресинкопами должны подвергаться немедленной операции, независимо от результатов ПЦР на SARS-CoV-2 [44, 45]. Другие экспертные сообщества были более осторожны, указывая на возможную бесполезность операции из-за 60%-ной смертности у пациентов с COVID-19, госпитализированных в ОИТ [46]. Для пациентов, недавно перенесших COVID-19, рекомендуется отсрочка кардиохирургической операции как минимум на 2–4 нед. после положительного мазка на ПЦР на SARS-CoV-2. Данных о влиянии COVID-19 на послеоперационный период недостаточно, а риск заражения COVID-19 для пациентов, перенесших операцию на сердце, оценивается от умеренного до высокого.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

К сожалению, мы не успели выполнить запланированное оперативное вмешательство. Наш пациент скончался от острой сердечно-легочной недостаточности в результате возникших желудочковых нарушений ритма, появившихся

на фоне тяжелого аортального стеноза, мультифокального поражения коронарных артерий и изменений в паренхиме легких, связанных с развитием фиброза в легких вследствие перенесенной ковидной инфекции. Также мы не можем исключить возможность длительного персистирования COVID-19-инфекции в легких и, как следствие, этого патологического процесса – ослабления иммунитета и развития

бактериальной пневмонии. Однако современные технические возможности позволяют выполнить оперативное лечение и дать шанс даже таким больным высокого хирургического риска, несмотря на пандемию COVID-19.

Поступила / Received 07.11.2021

Поступила после рецензирования / Revised 29.11.2021

Принята в печать / Accepted 30.11.2021

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Driggin E., Madhavan M.V., Bikdeli B., Chuich T., Laracy J., Bondi-Zoccai G. et al. Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(18):2352–2371. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.03.031>.
2. Giordano A., Biondi-Zoccai A., Frati G., Bartorelli A.L. Management of structural heart disease and acute coronary syndrome in the COVID-19 pandemic. *Curr Atheroscler Rep.* 2020;22(7):29. <https://doi.org/10.1007/s11883-020-00849-5>.
3. Otto C.M., Prendergast B. Aortic-valve stenosis – from patients at risk to severe valve obstruction. *N Engl J Med.* 2014;371(8):744–756. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1313875>.
4. Dvir D., Simonato M., Amat-Santos I., Latib A., Kargoli F., Nombela-Franco L. et al. Severe Valvular Heart Disease and COVID-19: Results from the Multicenter International Valve Disease Registry. *Structural Heart.* 2021;5(4):424–426. <https://doi.org/10.1080/24748706.2021.1908646>.
5. Brener S.J., Duffy C.I., Thomas J.D., Stewart W.J. Progression of aortic stenosis in 394 patients: Relation to changes in myocardial and mitral valve dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 1995;25:305–310. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(94\)00406-g](https://doi.org/10.1016/0735-1097(94)00406-g).
6. Palta S., Pai A.M., Gill K.S., Pai R.G. New insights into the progression of aortic stenosis: Implications for secondary prevention. *Circulation.* 2000;101:2497–2502. <https://doi.org/10.1161/01.cir.101.21.2497>.
7. Aronow W.S., Schwartz K.S., Koenigsberg M. Correlation of serum lipids, calcium, and phosphorus, diabetes mellitus and history of systemic hypertension with presence or absence of calcified or thickened aortic cusps or root in elderly patients. *Am J Cardiol.* 1987;59:998–999. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(87\)91144-1](https://doi.org/10.1016/0002-9149(87)91144-1).
8. Lindroos M., Kupari M., Valvanne J., Strandberg T., Heikkilä J., Tilvis R. Factors associated with calcific aortic valve degeneration in the elderly. *Eur Heart J.* 1994;15:865–870. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a060602>.
9. Stewart B.F., Siscovick D., Lind B.K., Gardin J.M., Gottdiener J.S., Smith V.E. et al. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol.* 1997;29(3):630–634. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(96\)00563-3](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(96)00563-3).
10. Boon A., Cheriex E., Lodder J., Kessels F. Cardiac valve calcification: Characteristics of patients with calcification of the mitral annulus or aortic valve. *Heart.* 1997;78(5):4724. <https://doi.org/10.1136/hrt.78.5.472>.
11. Mohler E.R., Sheridan M.J., Nichols R., Harvey W.P., Waller B.F. Development and progression of aortic valve stenosis: Atherosclerosis risk factors – a causal relationship? A clinical morphologic study. *Clin Cardiol.* 1991;14:995–999. <https://doi.org/10.1002/clc.4960141210>.
12. Deutscher S., Rockette H.E., Krishnaswami V. Diabetes and hypercholesterolemia among patients with calcific aortic stenosis. *J Chronic Dis.* 1984;37:407–415. [https://doi.org/10.1016/0021-9681\(84\)90108-5](https://doi.org/10.1016/0021-9681(84)90108-5).
13. Mautner G.C., Mautner S.L., Cannon R.O., III, Hunsberger S.A., Roberts W.C. Clinical factors useful in predicting aortic valve structure in patients > 40 years of age with isolated valvular aortic stenosis. *Am J Cardiol.* 1993;72:194–198. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(93\)90159-a](https://doi.org/10.1016/0002-9149(93)90159-a).



14. Gotoh T., Kuroda T., Yamasawa M., Nishinaga M., Mitsuhashi T., Seino Y. et al. Correlation between lipoprotein(a) and aortic valve sclerosis assessed by echocardiography (the JMS Cardiac Echo and Cohort Study). *Am J Cardiol.* 1995;76(12):928–932. [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(99\)80263-x](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(99)80263-x).
15. Wilmslurst P.T., Stevenson R.N., Griffiths H., Lord J.R. A case-control investigation of the relation between hyperlipidaemia and calcific aortic valve stenosis. *Heart.* 1997;78(5):475–479. <https://doi.org/10.1136/hrt.78.5.475>.
16. Novaro G.M., Pearce G.L., Sprecher D.L., Griffin B.P. Comparison of cardiovascular risk and lipid profiles in patients undergoing aortic valve surgery versus those undergoing coronary artery bypass grafting. *J Heart Valve Dis.* 2001;10:19–24. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11206763>.
17. Chui M.C., Newby D.E., Panarelli M., Bloomfield P., Boon N.A., Frpc M.D. Association between calcific aortic stenosis and hypercholesterolemia: Is there a need for a randomized controlled trial of cholesterol-lowering therapy? *Clin Cardiol.* 2001;24(1):52–55. <https://doi.org/10.1002/clc.4960240109>.
18. Rallidis L., Naoumova R.P., Thompson G.R., Nihoyannopoulos P. Extent and severity of atherosclerotic involvement of the aortic valve and root in familial hypercholesterolaemia. *Heart.* 1998;80:583–590. <https://doi.org/10.1136/hrt.80.6.583>.
19. Sprecher D.L., Schaefer E.J., Kent K.M., Gregg R.E., Zech L.A., Hoeg J.M. et al. Cardiovascular features of homozygous familial hypercholesterolemia: Analysis of 16 patients. *Am J Cardiol.* 1984;54:20–30. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(84\)90298-4](https://doi.org/10.1016/0002-9149(84)90298-4).
20. Walls A.C., Park Y.J., Tortorici M.A., Wall A., McGuire A.T., Veelsler D. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell.* 2020;181(2):281–292.e6. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.058>.
21. Yan R., Zhang Y., Li Y., Xia L., Guo Y., Zhou Q. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science.* 2020;367(6485):1444–1448. <https://doi.org/10.1126/science.abb2762>.
22. Chen L., Li X., Chen M., Feng Y., Xiong C. The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2. *Cardiovasc Res.* 2020;116(6):1097–1100. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa078>.
23. Peltonen T., Näpänkangas J., Ohtonen P., Aro J., Peltonen J., Soini Y. et al. (Pro)renin receptors and angiotensin converting enzyme 2/angiotensin-(1-7)/Mas receptor axis in human aortic valve stenosis. *Atherosclerosis.* 2011;216(1):35–43. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2011.01.018>.
24. Liu C., Yu X., Gao C., Zhang L., Zhai H., Hu Y. et al. Characterization of antibody responses to SARS-CoV-2 in convalescent COVID-19 patients. *J Med Virol.* 2021;93(4):2227–2233. <https://doi.org/10.1002/jmv.26646>.
25. Zeng F., Wu M., Wang J., Li J., Hu G., Wang L. Over 1-year duration and age difference of SARS-CoV-2 antibodies in convalescent COVID-19 patients. *J Med Virol.* 2021;1–6. <https://doi.org/10.1002/jmv.27152>.
26. Crook H., Raza S., Nowell J., Young M., Edison P. Long covid — mechanisms, risk factors, and management. *BMJ.* 2021;374. <https://doi.org/10.1136/bmj.n1648>.
27. The Writing Committee for the COMEBAC Study Group. Four-Month Clinical Status of a Cohort of Patients After Hospitalization for COVID-19. *JAMA.* 2021;325(15):1525–1534. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.3331>.
28. Han X., Fan Y., Alwalid O., Alwalid O., Li N., Jia X. et al. Six-month follow-up chest CT findings after severe COVID-19 pneumonia. *Radiology.* 2021;299(1):E177–E186. <https://doi.org/10.1148/radiol.2021203153>.
29. Caruso D., Guido G., Zerunian M., Polidori T., Lucertini E., Pucciarelli F. et al. Post-Acute sequelae of COVID-19 pneumonia: six-month Chest CT follow-up. *Radiology.* 2021;301(2): E396–E405. <https://doi.org/10.1148/radiol.202110834>.
30. Stylemans D., Smet J., Hanon S., Schuermans D., Vandemeulebroucke B.I.J., Vanderhelst E., Verbancka S. Evolution of lung function and chest CT 6 months after COVID-19 pneumonia: Real-life data from a Belgian University Hospital. *Respir Med.* 2021;182:106–421. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2021.106421>.
31. Han X., Fan Y., Alwalid O., Li N., Jia X., Yuan M. et al. Six-month Follow-up Chest CT Findings after Severe COVID-19 Pneumonia. *Radiology.* 2021;299(1):E177–E186. <https://doi.org/10.1148/radiol.2021203153>.
32. Goërtz Y.M.J., Van Herck M., Delbressine J.M., Vaes A.W., Meys R., Machado F.V.C. et al. Persistent symptoms 3 months after a SARS-CoV-2 infection: the post-COVID-19 syndrome? *ERJ Open Res.* 2020;6(4):00542. <https://doi.org/10.1183/23120541.00542-2020>.
33. Frijia-Masson J., Debray M.P., Boussouar S., Khalil A., Bancal C., Motiejunaite J. et al. Residual ground glass opacities three months after Covid-19 pneumonia correlate to alteration of respiratory function: The post Covid M3 study. *J Respir Med.* 2021;184:106–435. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2021.106435>.
34. Hui D.S., Joynt G.M., Wong K.T., Gomersall C.D., Li T.S., Antonio G. et al. Impact of severe acute respiratory syndrome (SARS) on pulmonary function, functional capacity and quality of life in a cohort of survivors. *Thorax.* 2005;60(5):401–409. <https://doi.org/10.1136/thx.2004.030205>.

35. Li T.S., Gomersall C.D., Joynt G.M., Chan D.P.S., Leung P., Hui D.S.C. Long-term outcome of acute respiratory distress syndrome caused by severe acute respiratory syndrome (SARS): an observational study. *Crit Care Resusc.* 2006;8(4):302–308. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17227266>.
36. Wu X., Liu X., Zhou Y., Yu H., Li R., Zhan O. et al. 3-month, 6-month, 9-month, and 12-month respiratory outcomes in patients following COVID-19-related hospitalisation: a prospective study. *Lancet Respir Med.* 2021;9:747–754. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00174-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00174-0).
37. Hassan A., Arora R.C., Adams C., Bouchard D., Cook R., Gunning D. et al., Canadian Society of Cardiac Surgeons. Cardiac Surgery in Canada during the COVID-19 Pandemic: a guidance statement from the Canadian Society of Cardiac Surgeons. *Can J Cardiol.* 2020;36:1–4. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2020.04.001>.
38. Wood D.A., Sathanathan J., Gin K., Mansour S., Ly H.Q., Quraishi A.-U.-R. et al. Precautions and procedures for coronary and structural cardiac interventions during the COVID-19 pandemic: guidance from Canadian Association of Interventional Cardiology. *Can J Cardiol.* 2020;36(5):780–783. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2020.03.027>.
39. Benedetto U., Goodwin A., Kendall S., Uppal R., Akowuah E. A nationwide survey of UK cardiac surgeons' view on clinical decision making during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2020;160(4): 968–973. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2020.05.016>.
40. Mavioglu H.L. Perioperative planning for cardiovascular operations in the COVID-19 pandemic. *Turkish J Thorac Cardiovasc Surg.* 2020;28(2):236–243. <https://doi.org/10.5606/tgkdc.dergisi.2020.09294>.
41. Valdebenito M., Massalha E., Barbash I.M., Maor E., Fefer P., Guetta V., Segev A. Transcatheter Aortic Valve Implantation During the COVID-19 Pandemic. *Am J Cardiol.* 2021;145:97–101. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2020.12.086>.
42. Popma J.J., Deeb G.M., Yakubov S.J., Mumtaz M., Gada H., O'Hair D. et al. Evolut Low Risk Trial Investigators. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding valve in low-risk patients. *N Engl J Med.* 2019;380:1706–1715. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1816885>.
43. Mack M.J., Leon M.B., Thourani V.H., Makkar R., Kodali S.K., Russo M. et al., PARTNER 3 Investigatorson. Transcatheter aortic-valve replacement with a balloon-expandable valve in low-risk patients. *N Engl J Med.* 2019;380:1695–1705. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1814052>.
44. American College of Surgeons. *COVID-19: elective case triage guidelines for surgical care.* 2020. Available at: <https://www.facs.org/covid-19/clinical-guidance/elective-case>.
45. Patel V., Jimenez E., Cornwell L., Tran T., Paniagua D., Denktas A.E. et al. Cardiac surgery during the coronavirus disease 2019 pandemic: perioperative considerations and triage recommendations. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(13):e017042. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.017042>.
46. Yang J., Zheng Y., Gou X., Pu K., Chen Z., Guo Q. et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and metaanalysis. *Int J Infect Dis.* 2020;94:91–95. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.017>.

#### Информация об авторах:

**Землянская Оксана Александровна**, к.м.н., научный сотрудник отдела клинических проблем атеротромбоза, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии; 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а; [zemo73@mail.ru](mailto:zemo73@mail.ru)

**Курилина Элла Владимировна**, врач-патологоанатом Научно-исследовательского института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии; 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а; [ellakurilina@yandex.ru](mailto:ellakurilina@yandex.ru)

**Панченко Елизавета Павловна**, д.м.н., профессор, руководитель отдела клинических проблем атеротромбоза, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии; 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а; [lizapanchenko@mail.ru](mailto:lizapanchenko@mail.ru)

#### Information about the authors:

**Oxana A. Zemlyanskaya**, Cand. Sci. (Med.), Research Associate, Department of Clinical Problems of Atherothrombosis, National Medical Research Center of Cardiology; 15a, 3<sup>rd</sup> Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia; [zemo73@mail.ru](mailto:zemo73@mail.ru)

**Ehlla V. Kurilina**, Anatomopathologist, Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center of Cardiology; 15a, 3<sup>rd</sup> Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia; [ellakurilina@yandex.ru](mailto:ellakurilina@yandex.ru)

**Elizaveta P. Panchenko**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Clinical Problems of Atherothrombosis, National Medical Research Center of Cardiology; 15a, 3<sup>rd</sup> Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia; [lizapanchenko@mail.ru](mailto:lizapanchenko@mail.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](http://www.remedium.ru)

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

  
**РЕМЕДИУМ**  
ГРУППА

РЕКЛАМА

## **А.Е. ЗОТИКОВ**

**(4 ДЕКАБРЯ 1959 – 23 АВГУСТА 2021)**

С глубоким прискорбием сообщаем, что в августе 2021 г. трагически ушел из жизни член редколлегии нашего журнала, талантливый хирург и замечательный человек, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор Андрей Евгеньевич Зотиков.

Андрей Евгеньевич Зотиков родился в 1959 г. В 1982 г. закончил Второй Московский медицинский институт имени Н.И. Пирогова. В 1982 г. поступил в клиническую ординатуру Института хирургии имени А.В. Вишневского, которую закончил в 1984 г. Профессиональный и жизненный путь Андрея Евгеньевича был неразрывно связан с Институтом хирургии имени А.В. Вишневского. В 1984–1987 гг. обучался в клинической аспирантуре, в 1987 г. защитил кандидатскую диссертацию на тему «Клиника, диагностика и хирургическое лечение неспецифического аortoартериита брахиоцефальных ветвей аорты». С 1987 г. работал в отделении хирургии сосудов сначала в качестве младшего, затем старшего, а в последние годы – ведущего научного сотрудника. В 1996 г. защитил докторскую диссертацию на тему «Причины, диагностика и хирургическое лечение поздних осложнений после аорто-бедренных реконструкций». В 2020 г. Андрей Евгеньевич единогласно был избран член-корреспондентом РАН.

За последние 10 лет А.Е. Зотиковым было выполнено более 1 400 операций на аорте и магистральных артериях.

Андрей Евгеньевич Зотиков – автор 245 научных публикаций, из которых 5 монографий, 5 глав в национальном руководстве по сосудистой хирургии. Под руководством



А.Е. Зотикова защищено 7 кандидатских диссертаций. На протяжении всей своей профессиональной деятельности А.Е. Зотиков принимал активное участие в образовательной деятельности НМИЦ имени А.В. Вишневского и в образовательной программе для врачей Национального общества по атеротромбозу.

А.Е. Зотиков выступал в качестве эксперта и соавтора при создании Национальных рекомендаций по ведению пациентов с заболеваниями брахиоцефальных артерий (2014 г.), артерий нижних конечностей (2016 г.), аневризмами брюшной аорты (2016 г.). А.Е. Зотиков активно участвовал в работе нашего журнала, по его предложению специальность «сердечно-сосудистая хирургия» была внесена в перечень для возможных публикаций в журнале.

Андрей Евгеньевич пользовался уважением коллег, был мудрым учителем, добрым и верным другом, соратником. Редколлегия искренне скорбит о трагическом уходе Андрея Евгеньевича и выражает свои соболезнования его семье.