

В медицине главным лекарством
является сам врач



МЕДИЦИНСКИЙ
СОВЕТ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ



- Как лечить?
- Чем лечить?
- Эффективность лечения
- Экономическая приемлемость лечения

Журнал для практикующих
врачей различных
специальностей.

Каждый номер посвящен
одному из разделов медицины.



РЕМЕДИУМ
ГРУППА

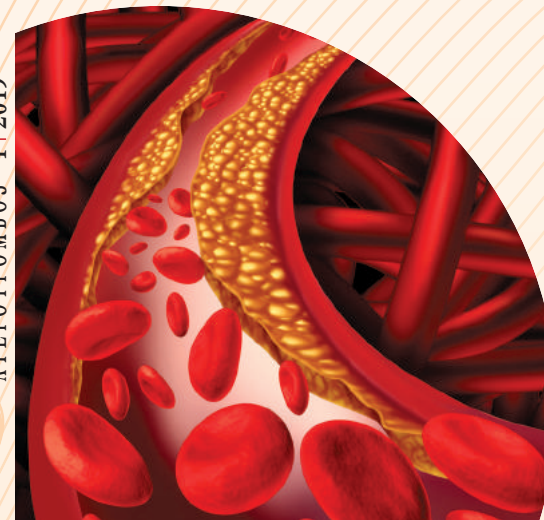
105082, Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.
Тел.: 8 495 780 3425, факс: 8 495 780 3426
www.remedium.ru
remedium@remedium.ru

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

АТЕРОТРОМБОЗ

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

АТЕРОТРОМБОЗ 1 | 2019

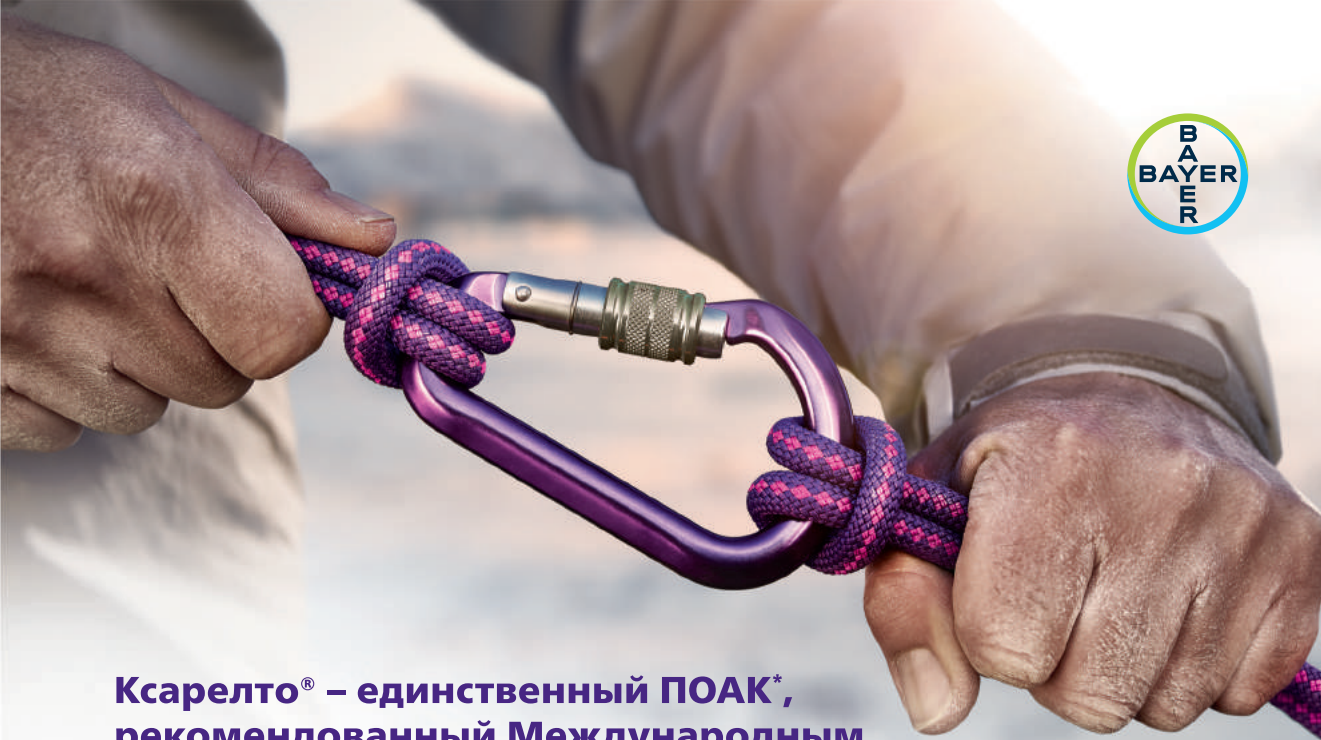


1 | 2019
WWW.ATERTROMBOZ.RU



РЕМЕДИУМ
ГРУППА

НАЦИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО ПО АТЕРОТРОМБОЗУ: WWW.NOAT.RU



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



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



* Из зарегистрированных в РФ.

КСАРЕЛТО® Международное непатентованное наименование: ривароксабан. **Лекарственная форма:** таблетки покрытые пленочной оболочкой. 1 таблетка покрытая пленочной оболочкой содержит 2,5/10/15/20 мг ривароксабана 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 тиклопидином – клопидогрелем или тикагрелором (для таблеток 2,5 мг) – инфаркта миокарда и смерти вследствие сердечно-сосудистых причин, а также профилактика острой ишемии конечностей и общей смертности у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) или заболеванием периферических артерий (ЗПА) в комбинированной терапии с ацетилсалициловой кислотой (для таблеток 2,5 мг) – профилактика венозной тромбоземии (ВТЭ) у пациентов, подвергшихся большому ортопедическим оперативным вмешательствам на нижних конечностях (для таблеток 10 мг) – профилактика рецидивов тромбоза глубоких вен (ТГВ) или тромбоза легочной артерии (ТЭЛА) после как минимум 6 месяцев лечения ТГВ или ТЭЛА (для таблеток 10 мг) – профилактика риска системной тромбоземии у пациентов с фибрилляцией предсердий некардиального происхождения (для таблеток 15/20 мг); – лечение тромбоза глубоких вен и тромбоза легочной артерии и профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА (для таблеток 15/20 мг). **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** Повышенная чувствительность к ривароксабану или любому вспомогательному веществу таблеток; клинически значимые активные кровотечения (например, внутричерепное кровоизлияние, желудочно-кишечное кровотечение); заболевания печени, протекающие с коагулопатией, которая обуславливает клинически значимый риск кровотечения, беременность и период лактации (период грудного вскармливания); детский и подростковый возраст до 18 лет; тяжелая степень нарушения функции почек (КлКр <15 мл/мин); сопутствующая терапия какими-либо другими антикоагулянтами, например, нефракционированным гепарином, низкомолекулярными гепаринами (энноксапарин, далтепарин и др.), производными гепарина (фондапаринукс и др.), пероральными антикоагулянтами (варфарин, аликсабан, дабигатран и др.), кроме случаев, когда пациент переводится с терапии или на терапию препаратом Ксарелто® или же когда ИФВ назначен в низких дозах для поддержания проходимость центрального венозного или артериального катетера; наследственная непереносимость лактозы или галактозы (например, врожденный дефицит лактазы или глюкозогалактозная мальабсорбция) (в связи с наличием в составе таблеток); **Дополнительно для таблеток 2,5 мг:** лечение ОКС при помощи антиагрегантов у пациентов, перенесших ишемический инсульт или транзиторную ишемическую атаку. **Дополнительно для таблеток 10/2,5 мг:** цирроз печени и нарушения функции печени класса В и С по классификации Чайлд-Пью. **Дополнительно для таблеток 10/15/20 мг:** повреждение или состояние, связанное с повышенным риском большого кровотечения (например, имеющаяся или недавно перенесенная желудочно-кишечная язва, наличие длительно существующих новообразований с высоким риском кровотечения, недавние травмы головного или спинного мозга, операция на головном, спинном мозге или глазах, недавнее внутричерепное кровоизлияние, диагностированный или предполагаемый варикозное расширение вен пищевода, артериовенозные мальформации, аневризмы сосудов или большие аномалии сосудов головного или спинного мозга). **ОСТОРОЖНОСТЬ:** 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 язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, сосудистой ретинопатии, при бронхоэктазах или легочном кровотечении в анамнезе). При лечении пациентов со средней степенью нарушения функции почек (КлКр 30-45 мл/мин), получающих одновременно препараты, повышающие концентрацию ривароксабана в плазме крови. При лечении пациентов с тяжелой степенью нарушения функции почек (КлКр 15-29 мл/мин). – Ривароксабан не рекомендуется к применению у пациентов, получающих системное лечение противотрибковыми препаратами азоловой группы (например, кетоконазолом) или ингибиторами протеазы ВИЧ (например, ритонавиром). – Пациенты с тяжелой степенью нарушения функции почек (КлКр 15-29 мл/мин), повышенным риском кровотечения и па-

циенты, получающие сопутствующее системное лечение противотрибковыми препаратами азоловой группы или ингибиторами протеазы ВИЧ, после начала лечения должны находиться под пристальным контролем для своевременного обнаружения осложнений в форме кровотечений. У пациентов, получающих одновременно лекарственные препараты, влияющие на гемостаз, например, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), антиагреганты, другие антитромботические средства или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норэпинефрина (СИОЗСН). Дополнительно для таблеток 10/15/20 мг: Пациенты с тяжелой почечной недостаточностью или повышенным риском кровотечения и пациенты, получающие системное лечение противотрибковыми препаратами азоловой группы или ингибиторами протеазы ВИЧ, после начала лечения должны находиться под пристальным контролем для своевременного обнаружения осложнений в форме кровотечений. Дополнительно для таблеток 10 мг: У пациентов с риском обострения язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки может быть оправдано назначение профилактического противоязвенного лечения. **Дополнительно для таблеток 10/2,5 мг:** недавно перенесенном внутричерепном или внутриглазном кровоизлиянии, при патологическом сосудах спинного или головного мозга, после недавно перенесенной операции на головном, спинном мозге или глазах. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** Учитывая механизм действия, применение препарата Ксарелто® может сопровождаться повышенным риском скрытого или явного кровотечения из любых органов и тканей, которое может приводить к постгеморрагической анемии. Риск развития кровотечения может увеличиваться у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией и/или при совместном применении с препаратами, влияющими на гемостаз. Признаки, симптомы и степень тяжести (включая возможный летальный исход) варьируют в зависимости от локализации, степени тяжести или продолжительности кровотечения и/или анемии. Геморрагические осложнения могут проявляться в виде слабости, бледности, головокружения, головной боли или необычных или отеков, ошпарки или шок, развитие которого нельзя объяснить другими причинами. В некоторых случаях вследствие анемии развивались симптомы ишемии миокарда, такие как боль в груди и стенокардия. Также часто отмечаются анемия (включая соответствующие лабораторные показатели), головокружение, головная боль, кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву), снижение артериального давления, гематома, носовое кровотечение, кровохарканье, кровоточивость десен, желудочно-кишечное кровотечение (включая ректальное кровотечение), боль в животе, диспепсия, тошнота, запор, диарея, рвота¹, кожный зуд (включая нечастые случаи генерализованного зуда), кожная сыпь, экхимоз, кожные и подкожные кровоизлияния, боль в конечностях², кровотечение из транскатетерного тракта (включая гематурию и микрорегии), нарушение функции почек (включая повышение концентрации креатинина, повышение концентрации мочевины крови)³, лихорадка⁴, 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), гематома⁵. ¹ Наблюдались после больших ортопедических операций; ² регистрировались при лечении ВТЭ как очень частые у женщин моложе 55 лет. ³ Регистрировались при лечении ВТЭ как очень частые у женщин моложе 55 лет. ⁴ Регистрировались при лечении ВТЭ как очень частые у женщин моложе 55 лет. ⁵ Регистрировались при лечении ВТЭ как очень частые у женщин моложе 55 лет. **Важные сведения:** Инструкция от 30.01.2019 для таблеток 10 мг: ППС-009820/09. Актуальная версия инструкции от 28.08.2018; для таблеток 15/20 мг: ЛП-001457. Актуальная версия инструкции от 17.08.2018. **Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение и производитель:** Байер АГ, Германия. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению. ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis) – Международное общество по тромбозам и гемостазу. Литература: 1. Khorana A.A., Noble S., Lee A.Y.Y. et al. Role of direct oral anticoagulants in the treatment of cancer-associated venous thromboembolism: guidance from the SSC of the ISTH. J Thromb Haemost. 2018;16(9):1891-4.

АО «БАЙЕР», 107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2. Тел.: +7 (495) 231 12 00. www.pharma.bayer.ru

РЕМЕДИУМ

ЖУРНАЛ О РЫНКЕ ЛЕКАРСТВ И МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНИКИ



АНАЛИТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
ДЛЯ ПРОФЕССИОНАЛОВ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО РЫНКА

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

Стоимость подписки на I полугодие 2019 г. – 6 360 руб.
Стоимость годовой подписки на 2019 г. – 12 000 руб.

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

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

ОФОРМИТЬ ПОДПИСКУ ВЫ МОЖЕТЕ:
В любом почтовом отделении России по каталогам:
• «Роспечать», индекс 47277
• «Пресса России», индекс 43043

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

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

• ООО «Руспресса», т.: (495) 369-11-22, (495) 651-82-19
• ООО «Урал-пресс» (филиалы в 52 регионах РФ), т.: (495) 789-86-36, www.ural-press.ru
• «Прессинформ», т.: (812) 786-58-29

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

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

СЧЕТ № РМ/900-19					
№	Наименование товара	Единица измерения	Количество	Цена, руб.	Сумма, руб.
1	Подписка на журнал «Ремедиум» № 1-12 (январь – декабрь) 2019 г.	комплект	1	12 000,00	12 000,00
				Итого:	12 000,00
				В том числе НДС	1090,91
				Всего к оплате:	12 000,00
<p>К оплате: двенадцать тысяч рублей 00 коп.</p> <p>Руководитель предприятия _____ (Макарова Е. Н.)</p>					



ОБРАЗЕЦ ЗАПОЛНЕНИЯ ПЛАТЕЖНОГО ПОРУЧЕНИЯ

Получатель: ИНН 7701669956\770101001	Сч. №	40702810438000059976
Банк получателя:	БИК	044525225
ПАО «Сбербанк» г. Москва	Сч. №	30101810400000000225

АРТЕРИАЛЬНЫЕ И ВЕНОЗНЫЕ ТРОМБОЗЫ

Ю.А. Федоткина

Профилактика венозных тромбозмобических осложнений у онкологических больных 8

И.А. Бондарь

Клинические исходы эндоваскулярных вмешательств у больных сахарным диабетом с критической ишемией нижних конечностей 25

Э.А. Щеглов, Н.Н. Алонцева, П.С. Гуляева

К вопросу о безопасности ривароксабана при лечении тромбоза глубоких вен нижних конечностей у пациентов с сопутствующими поражениями желудка и двенадцатиперстной кишки 36

ПРОФИЛАКТИКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ КАТАСТРОФ И ИНСУЛЬТА

Л.И. Кудрявцева, Е.В. Филиппов

Стратегия ведения пациента с фибрилляцией предсердий с целью снижения риска тромбозмобических осложнений 44

Н.А. Новикова, А.Н. Воловченко, Д.А. Парфенов

Дабигатран и идаруцизумаб. Новые возможности обеспечения безопасности пациентов 53

АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

О.А. Землянская, Е.С. Кропачева

Аспекты многокомпонентной терапии и периоперационной тактики у больного фибрилляцией предсердий, получающего терапию ривароксабаном. Клиническое наблюдение 62

А.Д. Эрлих

Возможности подавления действия антикоагулянтов, ингибирующих Ха-фактор 72

Р.В. Гучаев, Д.В. Певзнер, Е.В. Меркулов, М.И. Макеев, Н.С. Жукова, Р.М. Шахнович, Т.Ю. Веденикин, Н.В. Шестакова

Клинический случай возобновления антикоагулянтной терапии после имплантации окклюдера ушка левого предсердия Amplatzer cardiac plug 82

ДИАГНОСТИКА

Т.В. Вавилова, Л.А. Исаева, К.Ю. Гринченко, Ю.Д. Богатенкова, В.А. Сорокоумов

Диагностика антифосфолипидного синдрома у лиц с клиническими критериями заболевания. Опыт отдельного амбулаторного центра 92

С.А. Васильев, Л.А. Горгидзе, Т.Н. Моисеева, Л.С. Аль-Ради, Н.И. Зозуля, М.А. Соколова, А.В. Мазуров

Гепарининдуцированная тромбоцитопения (обзор) 99

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

А.Е. Зотиков, С.С. Ильин, А.Ф. Харазов, Д.И. Марьян, А.В. Кожанова

Методика резекции и протезирования брюшной аорты у больных с аневризмами инфраренального отдела аорты и тяжелой сопутствующей коронарной патологией 115

А.Е. Зотиков, С.С. Ильин, В.А. Кульбак, Д.И. Марьян, Б.Ш. Гогия

Методика резекции атеросклеротической аневризмы брюшного отдела аорты с аномальным отхождением почечных артерий и тазовой дистопией левой почки 121

А.Е. Зотиков, Д.И. Марьян, С.С. Ильин, В.А. Кульбак, А.В. Покровский

Технические особенности выполнения дебрининга при расслоении и аневризмах грудного и торакоабдоминального отдела аорты 128

В.С. Аракелян, А.К. Жане, Н.А. Гидаспов, П.П. Куличков, Н.В. Бортникова

Распространенность кардиальных факторов риска у пациентов с аневризмой брюшной аорты 138

ПРАКТИЧЕСКИЕ ВОПРОСЫ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИКОАГУЛЯНТОВ

О.О. Шахматова, Е.П. Панченко

Прасугрел: вопросы практикующих врачей 148

АТЕРОТРОМБОЗ 16+

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Учредитель: ООО «РеФарм Медиа»

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

Главный редактор

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

Заместитель главного редактора

ПАНЧЕНКО ЕЛИЗАВЕТА ПАВЛОВНА – д.м.н., профессор, руководитель отдела клинических проблем атеротромбоза Института кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ НМИЦ кардиологии (Москва, Россия)

ЯВЕЛОВ ИГОРЬ СЕМЕНОВИЧ – д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики ФГБУ «НМИЦ профилактической медицины» Минздрава России (Москва, Россия)

Редакционная коллегия

ДОБРОВОЛЬСКИЙ АНАТОЛИЙ БОРИСОВИЧ – д.б.н., профессор, ведущий научный сотрудник отдела клинических проблем атеротромбоза Института кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ НМИЦ кардиологии (Москва, Россия)

КАРПОВ ЮРИЙ АЛЕКСАНДРОВИЧ – д.м.н., профессор, руководитель отдела ангиологии Института кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ НМИЦ кардиологии (Москва, Россия)

КУХАРЧУК ВАЛЕРИЙ ВЛАДИМИРОВИЧ – д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН, главный научный сотрудник, и.о. руководителя отдела проблем атеросклероза Института кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ НМИЦ кардиологии (Москва, Россия)

ПАРФЕНОВ ВЛАДИМИР АНАТОЛЬЕВИЧ – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой нервных болезней и директор клиники нервных болезней им. А.Я. Кожевникова Первого 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 Национального медицинского научно-исследовательского центра хирургии имени А.В. Вишневского, заведующий кафедрой клинической ангиологии и сосудистой хирургии Российской академии последипломного образования (Москва, Россия)

СКВОРЦОВА ВЕРОНИКА ИГОРЕВНА – д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН, министр здравоохранения РФ (Москва, Россия)

ШАЛАЕВ СЕРГЕЙ ВАСИЛЬЕВИЧ – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой кардиологии и кардиохирургии с курсом скорой медицинской помощи Тюменского государственного медицинского университета, заслуженный деятель науки РФ, главный специалист-кардиолог департаментов здравоохранения Тюменской области (Тюмень, Россия)

Редакционный совет

ВАВИЛОВА ТАТЬЯНА ВЛАДИМИРОВНА – д.м.н., заведующая лабораторией медицины и генетики ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Главный внештатный специалист по клинической лабораторной диагностике Северо-Западного федерального округа (Санкт-Петербург, Россия)

ЗАТЕЙЩИКОВ ДМИТРИЙ АЛЕКСАНДРОВИЧ – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, заведующий первичным сосудистым отделением Городской клинической больницы № 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 Национального медицинского научно-исследовательского центра хирургии имени А.В. Вишневского (Москва, Россия)

КОМАРОВ АНДРЕЙ ЛЕОНИДОВИЧ – д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела клинических проблем атеротромбоза Института кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ НМИЦ кардиологии (Москва, Россия)

ЛАГУТА ПАВЕЛ СЕРГЕЕВИЧ – к.м.н., заведующий 4-м кардиологическим отделением ФГБУ НМИЦ кардиологии (Москва, Россия)

МАЗУРОВ АЛЕКСЕЙ ВЛАДИМИРОВИЧ – д.м.н., профессор, заведующий лабораторией клеточной адресии ФГБУ НМИЦ кардиологии (Москва, Россия)

ПАПАЯН ЛЮДИЛА ПЕТРОВНА – д.м.н., профессор, заведующая лабораторией свертывания крови ФГБУ «РНИИ гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства» (Санкт-Петербург, Россия)

СИНИЦЫН ВАЛЕНТИН ЕВГЕНЬЕВИЧ – д.м.н., профессор, руководитель Центра лучевой диагностики ФГУ «Лечебно-реабилитационный центр Минздрава России» (Москва, Россия)

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

ФОНЯКИН АНДРЕЙ ВИКТОРОВИЧ – д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник, руководитель лаборатории кардионеврологии Научного центра неврологии Российской академии наук (Москва, Россия)

Национальное общество по атеротромбозу.

Тел.: (499) 261–43–45, (499) 261–46–44, (499) 263–24–53 www.noat.ru, www.aterotromboz.ru, e-mail: n.gra@relcom.ru

Выпуск издания подготовлен ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ».

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

Ответственный секретарь: М.Н. Панарина

По вопросам размещения рекламы: тел.: (495) 780–34–25 Москва, ул. Бакунинская, д.71, стр. 10

Для корреспонденции: 105082, Москва, а/я 8. Входит в Перечень научных журналов, рекомендованных для публикации основных результатов диссертационных исследований на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук согласно письму Департамента аттестации научных и научно-педагогических работников Минобрнауки России от 01.12.2015 № 13–6518.

Редакция не несет ответственность за содержание и достоверность информации, опубликованной в рекламных материалах. Любое воспроизведение опубликованных материалов без письменного согласия редакции не допускается.

Авторские материалы не обязательно отражают точку зрения и подход редакции.

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

Типография ООО «Графика»: Москва, ул. Новолесная, 5. Подписано в печать: 07.06.2019. Тираж: 12 000 экз.

PREVENTION OF CARDIOVASCULAR DISASTERS AND STROKE

Julia A. Fedotkina
Prevention of venous thromboembolic events in patients with cancer 8

Irina A. Bondar
Clinical outcomes of endovascular interventions in diabetic patients with critical lower limb ischemia 25

Ernest A. Shcheglov, Natalia N. Alontseva, Polina S. Guliaeva
Rivaroxaban safety during deep vein thrombosis treatment in patients with related damages of stomach and duodenum 36

PREVENTION OF CARDIOVASCULAR DISASTERS AND STROKE

Larisa I. Kudryavtseva, Evgeny V. Filippov
A strategy for managing a patient with atrial fibrillation to reduce the risk of thromboembolic complications 44

Nina A. Novikova, Alexey N. Volovchenko, Dmitri A. Parfenov
Dabigatran and idaruzumab. New opportunities for improving patient safety 53

ACUTE CORONARY SYNDROME

Oksana A. Zemlyanskaya, Ekaterina S. Kropacheva
Aspects of multicomponent therapy and perioperative tactics in a patient with atrial fibrillation receiving Rivaroxaban therapy. Clinical observation 62

Alexey D. Erlich
Possibilities of inhibiting anticoagulant activities that inhibit Xa-Factor 72

Ruslan V. Guchaev, Dmitry V. Pevzner, Evgeny V. Merkulov, Maxim I. Makeev, Natalia S. Zhukova, Roman M. Shakhnovich, Timofey Yu. Vedenikin, Natalia V. Shestakova
Clinical case of resumption of anticoagulant therapy after implantation of the Amplatzer cardiac plug left atrial appendage occluder 82

DIAGNOSTICS

Tatyana V. Vavilova, Ludmila A. Isaeva, Ksenia Yu. Grinchenko, Julia D. Bogatenkova, Victor A. Sorokoumov
Diagnosis of antiphospholipid syndrome in people with clinical criteria of the disease. Experience of a separate outpatient center 92

Sergei A. Vasiliev, Lana A. Gorgidze, Tat'yana N. Moiseeva, Lyubov' S. Al'-Radi, Nadezhda I. Zozulya, Manana A. Sokolova, Alexey V. Mazurov
Heparin-induced thrombocytopenia (Review) 99

SURGERY

Andrey E. Zotikov, Sergei S. Ilyin, Alexandr F. Kharazov, Diana I. Maryan, Anzhelika V. Kozhanova
A method of resection and replacement of the abdominal aorta in patients with infrarenal abdominal aortic aneurysms and severe comorbid coronary pathology 115

Andrey E. Zotikov, Sergei S. Ilyin, Vladimir A. Kulbak, Diana I. Maryan, Badri Sh. Gogiyu
Technique for resection of atherosclerotic abdominal aortic aneurysm with anomalous origin of renal arteries and pelvic dystopia of the left kidney 121

Andrey E. Zotikov, Diana I. Maryan, Sergei S. Ilyin, Vladimir A. Kulbak, Anatoly V. Pokrovsky
Features of debranching technique for aortic dissections and aneurysms in thoracic and thoraco-abdominal aortas 128

Valeriy S. Arakelyan, Asker R. Jane, Nikita A. Gidasov, Pavel P. Kulichkov, Natalya V. Bortnikova
Prevalence of cardiac risk factors in patients with abdominal aortic aneurysm 138

PRACTICAL ISSUES IN THE MANAGEMENT OF ANTICOAGULANTS

Olga O. Shakhmatova, Elizaveta P. Panchenko
Prasugrel: frequently asked questions from practitioners 148

ATHEROTHROMBOSIS 16+

SPECIALIZED MEDICAL JOURNAL

Founder: RePharm Media LLC

Publisher: REMEDIUM GROUP LLC remedium@remedium.ru

Editor in Chief

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

Deputy Editor in Chief

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

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

Editorial review board

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

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

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

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

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

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

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

EDITORIAL TEAM

Tatyana V. Vavilova – Dr. of Sci. (Med.), Head of Laboratory of Medicine and Genetics, Almazov National Medical Research Centre, Ministry of Health of Russia, Chief External Expert in Clinical Laboratory Diagnostics of the North-West Federal District (St. Petersburg, Russia)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

National Atherothrombosis Society

Tel.: (499) 261-43-45, (499) 261-46-44, (499) 263-24-53
www.noat.ru, www.aterotromboz.ru, e-mail: n.gra@relcom.ru

The edition was prepared by REMEDIUM GROUP LLC.

Responsible to sign-off: A.N. Khitrov, khitrov@remedium.ru

Responsible secretary: M.N. Panarina

On advertising issues: tel.: (495) 780-34-25 Moscow, Bakuninskaya UL., House 71, Bldg. 10

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

Included in the list of scientific journals recommended for publication of the main results of dissertation research for the degree of candidate and doctor of sciences, according to Letter of Department of Attestation of Research and Research-Pedagogical Workers of the Ministry of Education and Science of Russia of December 01, 2015, No. 13-6518.

The editors hold no responsibility for the content and accuracy of the information published in advertisements.
No reproduction of any published articles is permitted without prior, express written permission of the editorial board.
The views and opinions of the author(s) do not necessarily reflect the views and opinions of the editorial board.

The mass media registration certificate ПИ №ФС77-50962 of August 27, 2012.
Passed for printing: 07.06.2019. Circulation: 12,000 copies



Преимущества Ксарелто® для профилактики инсульта у пожилых пациентов с ФП



ROCKET AF: Ксарелто® достоверно снижал риск смертельных кровотечений в сравнении с варфарином в том числе у пациентов с ФП пожилого возраста* с нарушением функции почек¹



Однократный режим дозирования и календарная упаковка Ксарелто® могут помочь пожилым пациентам соблюдать ваши рекомендации²⁻⁴



Только Ксарелто® продемонстрировал значимое снижение риска ИМ/ОКС среди ПОАК по данным крупного мета-анализа РКИ⁵

*Результаты представлены для подгруппы пациентов с умеренным нарушением функции почек в исследовании ROCKET AF, средний возраст в которой составил 79 лет. Согласно результатам субанализа у пациентов с ФП в возрасте 75 лет и старше в исследовании ROCKET AF частота инсульта/СЭ и больших кровотечений была сопоставимой на терапии ривароксабаном и варфарином, при более высокой общей частоте больших и небольших клинически значимых кровотечений на терапии ривароксабаном. Имеются ограничения, указанные в первоисточнике. Полные результаты исследований приведены в первоисточнике.
ИМ – инфаркт миокарда, ОКС – острый коронарный синдром; ПОАК – прямые пероральные антикоагулянты; РКИ – рандомизированные клинические исследования; КлКр – клиренс креатинина.

КСАРЕЛТО® Международное непатентованное наименование: ривароксабан. **Лекарственная форма:** таблетки покрытые пленочной оболочкой, 1 таблетка покрытая пленочной оболочкой содержит 15 или 20 мг ривароксабана микроинкапсулированного. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** – профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения; – лечение тромбоза глубоких вен и тромбоза легочной артерии и профилактика рецидивов ТГВ и ЭДЛА. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Повышенная чувствительность к ривароксабану или любым вспомогательным веществам, содержащимся в таблетке; клинически значимые активные кровотечения (например, внутричерепное кровоизлияние, желудочно-кишечные кровотечения); повреждение или состояние, связанное с повышенным риском большого кровотечения, например, имеющаяся или недавно перенесенная желудочно-кишечная язва, наличие злокачественных опухолей с высоким риском кровотечения, недавние травмы головного или спинного мозга, операции на головном, спинном мозге или глазах, внутричерепное кровоизлияние, диагностированный или предполагаемый разрыв вены пищевода, артериовенозные мальформации, аневризмы сосудов или патология сосудов головного или спинного мозга, сопутствующая терапия какими-либо другими антикоагулянтами, например, нефракционированным гепарином, низкомолекулярными гепаринами (эноксапарин, далтепарин и др.), производными гепарина (фондапаринукс и др.), пероральными антикоагулянтами (варфарин, аписксан, 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; заболевания печени, протекающие с коагулопатией, которая обуславливает клинически значимый риск кровотечений; беременность и период грудного вскармливания; детский и подростковый возраст до 18 лет (эффективность и безопасность у 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); врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция (в связи с наличием в составе лактозы). **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ:** При лечении пациентов с повышенным риском кровотечения (в том числе при врожденной или приобретенной склонности к кровотечениям, неконтролируемой тяжелой артериальной гипертонии, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки в стадии обострения, недавно перенесенной язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, сосудистой ретинопатии, бронхоэктазах или легочном кровотечении 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 норэпинефрина (СИОЗСН), Ривароксабан не рекомендуется к применению у пациентов, получающих системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы (например, кетоназолом) или ингибиторами протезазы ВИЧ (например, ритонавиром). Пациенты с тяжелой степенью нарушения функции почек (КлКр 15–29 мл/мин), повышенным риском кровотечения и пациентам, получающим сопутствующее системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы или ингибиторами протезазы ВИЧ, после начала лечения должны находиться под пристальным контролем для своевременного обнаружения осложнений в форме кровотечений. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Учитывая механизм действия, применение препарата Ксарелто® может сопровождаться повышенным риском скрытого или явного кровотечения из любых органов и тканей, которое может приводить к постгеморрагической анемии. Риск развития кровотечения может увеличиваться у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией и/или при совместном применении с препаратами, влияющими на гемостаз. Признаки, симптомы и степень тяжести (включая возможный летальный исход) варьируются в зависимости от локализации, интенсивности или продолжительности кровотечения и/или анемии. Геморрагические осложнения могут проявляться в виде слабости, бледности, головокружения, головной боли или необъяснимых отеков, одышки или шока, развитие которого нельзя объяснить другими причинами. В некоторых случаях вследствие анемии развились симптомы ишемии миокарда, такие как боль в груди и стенокардия. Часто отмечаются анемия (включая соответствующие лабораторные параметры), головокружение, головная боль, кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву), выраженное снижение артериального давления, гематома, носовое кровотечение, кровохарканье, кровоточивость десен, желудочно-кишечное кровотечение (включая ректальное кровотечение), боль в животе, диспепсия, тошнота, запор⁶, диарея, рвота⁶, кожный зуд (включая нечастые случаи генерализованного зуда), кожная сыпь, экзимоз, кожные и подкожные кровоизлияния, боль в конечностях⁶, кровотечения из урогенитального тракта (включая гематурию и миктоуригию)⁶, нарушение функции почек (включая повышение концентрации креатинина, повышение концентрации мочевины)⁶, лихорадка⁶, периферические отеки, снижение общей мышечной силы и тонуса (включая слабость, астению)⁶, повышение активности печеночных трансаминаз, кровоизлияния после проведенных процедур (включая послеоперационную анемию и кровотечение из ран)⁶, гематома.

⁶ Наблюдались преимущественно после больших ортопедических операций на нижних конечностях.

⁷ Наблюдались при лечении ВТЗ как очень частые у женщин в возрасте >55 лет.

Регистрационный номер: ПП-001457. Актуальная версия инструкции от 17.08.2018. **Владелец регистрационного удостоверения и производитель:** Байер АГ, Германия. Отсутствует по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению.

Литература: 1. Fox K.A, et al. Eur Heart J. 2011; 32(19): 2387–94. 2. McHorney C.A, et al. Curr Med Res Opin. 2015 Dec; 31(12): 2167–73. 3. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Ксарелто® 15/20 мг ЛП-001457. Актуальная версия инструкции от 17.08.2018. 4. Kirchhof P, et al. Journal of the American College of Cardiology Jul 2018; 72 (2): 141–153. 5. Mak K-H. BMJ Open. 2012; 2: e001592.

К ЮБИЛЕЮ АКАДЕМИКА Е.И. ЧАЗОВА

10 июня 2019 г. исполняется 90 лет Евгению Ивановичу Чазову – известному советскому и российскому ученому-кардиологу, общественному деятелю, академику РАН, почетному директору ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ.

Е.И. Чазов в 1953 г. окончил Киевский медицинский институт и поступил в ординатуру на кафедру госпитальной терапии 1-го Московского медицинского института, руководителем которой был выдающийся отечественный терапевт, ученик Д.Д. Плетнева и Г.Ф. Ланга А.Л. Мясников, который во многом определил научную судьбу Е.И. Чазова. Спустя три года Е.И. Чазов защитил кандидатскую диссертацию, а в 1959 г. по приглашению А.Л. Мясникова начал работать в Институте терапии в должности старшего научного сотрудника.

В дальнейшем Е.И. Чазов был связан с Институтом терапии АМН СССР, преобразованным в 1967 г. в Институт кардиологии (с 1976 г. – Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова АМН СССР), в котором он прошел путь от научного сотрудника до генерального директора. По предложению и при активном участии академика Е.И. Чазова в 1975 г. был создан Всесоюзный кардиологический научный центр АМН СССР, преобразованный в 1997 г. в Российский кардиологический научно-производственный комплекс МЗ РФ, директором которого был Евгений Иванович. В состав комплекса входят клинический, теоретический институты и экспериментальное производство. Сегодня это ведущий многопрофильный кардиологический центр, оказывающий высококвалифицированную и специализированную помощь. В 2017 г. кардиологический комплекс был преобразован в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» МЗ РФ, почетным директором которого по сей день является академик Е.И. Чазов.

Одним из основных направлений и важнейших достижений академика Е.И. Чазова являются исследования, посвященные механизмам тромбообразования и антитромботической терапии. В 1961 г. Е.И. Чазов впервые применил тромболитик фибринолизин, созданный в МГУ профессором Г.В. Андреенком. Препарат был введен пациенту с инфарктом миокарда (ИМ), осложнившимся фибрилляцией предсердий и тромбозом болей в периферическую артерию.



Е.И. Чазов первым начал применять внутривенные инфузии фибринолизина для лечения больных ИМ, а в 1975 г. вместе с сотрудниками Института кардиологии впервые в мире ввел больному острым нижним ИМ фибринолизин в правую коронарную артерию. Исследования, проводимые в Институте терапии Е.И. Чазовым, послужили предпосылкой к пониманию необходимости длительной антитромботической терапии больных ИМ. Важнейшим результатом оказались наблюдения за возникновением тромбозов при резкой отмене гепарина у больных ИМ. Именно эти небольшие (как теперь бы мы назвали – «пилотные») проекты способствовали пониманию тромботической природы ИМ и НС и необходимости применения антитромботических препаратов для лечения этих больных

В 1963 г. Евгений Иванович защитил докторскую диссертацию. А еще через два года стал профессором. За монографию «Тромбозы и эмболии в клинике внутренних болезней» Е.И. Чазов удостоен премии АМН СССР им. С.П. Боткина (1967), а за монографию «Очерки неотложной кардиологии» – премии АМН СССР им. А.Л. Мясникова (1977). Интерес к тромболитической терапии сохранился у Евгения Ивановича и в последующее время. При его участии с помощью генно-инженерной технологии создан и внедрен в практику тромболитический препарат нового поколения – проурокиназа.

Е.И. Чазовым с сотрудниками были разработаны методы борьбы с опасными для жизни нарушениями

ритма и проводимости сердца при ИМ, включая применение лекарственных средств, электроимпульсной терапии и стимуляции сердца.

Несомненной заслугой Е.И. Чазова является организация работ в области фундаментальных проблем кардиологии. Результаты исследований по изучению функции и метаболизма миокарда на клеточном и молекулярном уровнях опубликованы в ряде монографий и в многочисленных статьях в отечественной и зарубежной печати. Е.И. Чазовым и его сотрудниками впервые был изучен креатинфосфатный путь транспорта энергии в миокарде. Результаты этого исследования в 1977 г. были зарегистрированы как открытие.

В 1960-е гг. по инициативе Е.И. Чазова и при содействии ведущих кардиологов СССР была разработана и внедрена в практику система поэтапного лечения больных ИМ. Она включала специализированные бригады скорой помощи, блоки интенсивной терапии и специализированные кардиологические отделения с последующей санаторно-курортной реабилитацией. Большой заслугой Е.И. Чазова является создание в нашей стране единой системы кардиологической службы с центрами и научно-исследовательскими институтами во всех регионах.

Научная, организационная и общественная деятельность Евгения Ивановича получила на Родине и за рубежом высокую оценку. В 1967 г. он избран членом-корреспондентом АМН СССР, в 1971 г. – академиком АМН СССР, в 1979 г. – академиком АН СССР. Е.И. Чазов – почетный член Венгерской, Болгарской академий наук, Сербской академии наук и искусств, Украинской, Румынской, Польской, Колумбийской академий медицинских наук, Мексиканской национальной академии медицины. Он почетный доктор Военно-медицинской академии (Санкт-Петербург), Йенского университета (ФРГ), Карлова университета (Чехия), университета Куинс (Канада), Краковского университета (Польша), медицинского факультета Белградского университета (Югославия), почетный член Американской ассоциации сердца, Шведского научного медицинского общества, Международной коллегии по высшей нервной деятельности (США) и ряда других организаций.

В 1970–1980-е гг. Евгений Иванович совместно с Б. Лауном (США) инициировал создание международного движения «Врачи мира за предотвращение ядерной войны». В течение ряда лет Евгений Иванович был сопредседателем этого движения, которому в 1985 г. была присуждена Нобелевская премия мира. Е.И. Чазов в 1997 г. был награжден

премией Фонда Леона Бернара с вручением медали «За выдающиеся заслуги в области общественной медицины».

В 2013 г. на Европейском конгрессе кардиологов в Амстердаме Евгению Ивановичу Чазову была вручена высокая награда – Золотая медаль Европейского кардиологического общества.

Евгений Иванович много внимания уделяет развитию отечественной кардиологической школы, подготовке кадров. Под его руководством защищено 33 докторских и 59 кандидатских диссертаций. Под его редакцией и с его авторским участием созданы два издания 4-томного руководства «Болезни сердца и сосудов» (1982, 1992), два издания «Руководства по рациональной фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний» (2004, 2014). Евгений Иванович – автор более 550 научных трудов, в их числе 15 монографий, ряд которых переведен на иностранные языки: в США, ФРГ, Польше, Югославии и других странах. Евгений Иванович – автор публицистических книг «Здоровье и власть» (1992) и «Рок» (2000), которые вызвали большой интерес у читателей.

Организаторские способности Е.И. Чазова были высоко оценены государством: в 1967–1986 гг. он возглавлял IV Главное управление при Министерстве здравоохранения СССР, в 1968–1986 гг. – заместитель министра, а в 1987–1990 гг. – министр здравоохранения СССР.

Евгений Иванович Чазов – лауреат Ленинской премии (1982), трижды лауреат Государственных премий СССР (1969, 1976, 1991), лауреат Государственной премии РФ (2003). За плодотворную научную, лечебную и общественную деятельность Е.И. Чазову присвоено звание Героя Социалистического Труда. Он четырежды награжден орденом Ленина, орденами РФ «За заслуги перед Отечеством» I, II и III степеней, Золотой медалью имени И.П. Павлова, медалями имени С.П. Боткина и А.Л. Мясникова, международной премией Андрея Первозванного с вручением ордена «За Веру и Верность», Золотой медалью имени Альберта Швейцера, орденами и медалями Бельгии, Франции, Сербии, Черногории, Кубы, Монголии, ЧССР, Польши, Южной Кореи, стран СНГ и другими.

Национальное общество по атеротромбозу (НОАТ), редакционная коллегия журнала «Атеротромбоз» поздравляют Евгения Ивановича Чазова – почетного директора ФГБУ «НМИЦ кардиологии» с юбилеем и желают ему здоровья, благополучия и неиссякаемого творческого долголетия.

DOI: <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2019-1-8-24>

ПРОФИЛАКТИКА ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Ю.А. Федоткина

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

Информация об авторе:

Федоткина Юлия Александровна – к.м.н., научный сотрудник отдела клинических проблем атеротромбоза Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (903) 711-62-39; e-mail: juliafedotkina@mail.ru

Резюме

Онкологическое заболевание является одним из самых значимых факторов риска развития венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО). В статье рассматриваются современные положения медикаментозной тромбопрофилактики у различных групп пациентов с онкологическими заболеваниями.

Ключевые слова: онкозаболевания, венозные тромбоэмболические осложнения, медикаментозная профилактика

Для цитирования: Федоткина Ю.А. Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений у онкологических больных. *Атеротромбоз*. 2019;1:8-24. DOI: <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2019-1-8-24>

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

PREVENTION OF VENOUS THROMBOEMBOLIC EVENTS IN PATIENTS WITH CANCER

Julia A. Fedotkina

Federal state budget organization «National medical research center of cardiology» of the Ministry of healthcare of the Russian Federation: 121552, Russia, Moscow, 3rd Cherepkovskaya St., 15A

Author credentials:

Julia Alexandrovna Fedotkina – Cand. of Sci. (Med), Researcher, Department of Clinical Problems in Atherothrombosis, Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Cardiology» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Tel (903) 711-62-39; e-mail: juliafedotkina@mail.ru

Abstract

Cancer is one of the most significant risk factors for venous thromboembolic events (VTEE). The article discusses the contemporary landscape of drug thromboprophylaxis in various groups of patients with cancer.

Keywords: oncological diseases, venous thromboembolic events, drug prophylaxis

For citing: Fedotkina Ju.A. Prevention of venous thromboembolic events in patients with cancer. *Atherothrombosis*. 2019;1:8-24. DOI: <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2019-1-8-24>

Conflict of interest: The author declare no conflict of inter

Венозные тромбозэмболические осложнения (ВТЭО) объединяют тромбоз вен нижних конечностей и тромбозэмболию легочной артерии (ТЭЛА). Онкологические заболевания – один из наиболее значимых факторов риска ВТЭО. Во всех шкалах по оценке риска развития ВТЭО онкологическое заболевание в активной фазе является одним из ведущих факторов риска. По данным Khorana, ВТЭО возникают у 4–20% онкологических больных и занимают второе место среди причин смерти пациентов после прогрессирования онкологического заболевания [1]. Кроме того, ВТЭО ассоциируются с 3-кратным увеличением количества госпитализаций и становятся причиной прерывания противораковой терапии. Таким образом, вопросы тромбопрофилактики при онкологическом заболевании являются актуальными и для отдельно взятого пациента, и для здравоохранения в целом.

Современные руководства по профилактике ВТЭО у онкологических пациентов созданы с учетом результатов немногочисленных клинических исследований, на основании которых разработаны рекомендации, а в тех разделах, где недостаточно доказательной базы, предлагается следовать советам экспертов.

На данный момент из-за отсутствия достаточной доказательной базы существуют нерешенные вопросы относительно профилактики ВТЭО у онкологических пациентов. Хорошо известно, что ВТЭО часто сопровождает онкологическое заболевание, однако нет однозначного мнения о необходимости активного поиска онкозаболевания у пациентов с непровоцируемым венозным тромбозом [2, 3].

Существует большая вариабельность по частоте встречаемости ВТЭО в зависимости от локализации первичного онкологического процесса. Степень риска развития ВТЭО находится в зависимости от локализации первичной опухоли и сроков выявления онкозаболевания. По результатам популяционного исследования

MEGA [4], в которое вошло 3200 пациентов, общий риск развития ВТЭО был увеличен в 7 раз у пациентов с онкологическими заболеваниями по сравнению с лицами без злокачественных новообразований. Пациенты с гематологическими злокачественными новообразованиями имели самый высокий риск ВТЭО (ОР 28, 95% ДИ 4,0–199,7). Также в группу высокого риска вошли пациенты с раком легких и раком желудочно-кишечного тракта. Риск ВТЭО был самым высоким в первые несколько месяцев после установки диагноза злокачественного новообразования (ОР 53,5, 95% ДИ 8,6–334,3).

Четко критерии тромбопрофилактики определены у госпитализированных пациентов и пациентов, которым проводится хирургическое лечение. Однако длительная терапия рака преимущественно проводится в амбулаторных условиях. Проведение химиотерапии увеличивает риск развития ВТЭО. Новая таргетная терапия, которая проводится самостоятельно или в комбинации с традиционной химиотерапией, не уменьшает риск развития ВТЭО.

Использование антикоагулянтной терапии для медикаментозной профилактики ВТЭО имеет трудности, потому что у пациентов с онкологическими заболеваниями почти до 6 раз выше риск развития кровотечений по сравнению с основной популяцией [5, 6].

Также имеют значение потенциальные лекарственные взаимодействия, осложнения в виде рвоты, тромбоцитопении, нарушения функции почек [7, 8].

Таким образом, хотя во многих рандомизированных исследованиях первичная профилактика ВТЭО оказалась успешной, стратегия профилактики должна быть направлена прежде всего на пациентов высокого риска развития ВТЭО.

Первичная профилактика ВТЭО у онкологических пациентов не рекомендована без стратификации риска. Проведение первичной профилактики ВТЭО рекомендовано трем категориям

пациентов: находящимся в стационаре, пациентам, которым планируется хирургическое лечение, и амбулаторным пациентам, получающим химиотерапию.

ПРОФИЛАКТИКА ВТЭО У ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ И ПАЦИЕНТОВ, ПОДВЕРГШИХСЯ ХИРУРГИЧЕСКОМУ ЛЕЧЕНИЮ

Какие критерии отбора госпитализированных пациентов для проведения первичной медикаментозной тромбопрофилактики?

Среди пациентов, которые госпитализируются с различной патологией, около 5–15% имеют онкологическое заболевание. В США ежегодно в больницу поступает около 7 млн пациентов с так называемыми острыми заболеваниями (инсульты, пневмонии, различные

инфекционные заболевания, прогрессирующее сердечной недостаточности и т.д.), которые подвержены повышенному риску развития ВТЭО [9]. В Европейском союзе и США, вместе взятых, ежегодно в общей популяции происходит более 2 млн ВТЭО [10, 11]. Часто ВТЭО обнаруживается лишь при вскрытии умерших пациентов, которые проходили лечение и умерли в стационаре [12, 13]. Профилактику ВТЭО у госпитализированных онкологических больных следует проводить на основе оценки индивидуального риска пациента, для этого эксперты разработали шкалу (табл. 1).

Чем и как долго проводить медикаментозную профилактику у госпитализированных пациентов?

Прямых исследований, которые бы включали достаточное количество пациентов с онкологическими заболеваниями, в настоящее время нет. Рекомендации основаны на экстраполяции данных, полученных в больших клинических исследованиях в общей популяции госпитализированных и оперированных пациентов, которые включали в себя также небольшие подгруппы (в среднем около 15%) онкологических пациентов.

Было проведено несколько плацебо-контролируемых исследований с низкомолекулярными гепаринами (НМГ) для профилактики ВТЭО у госпитализированных пациентов.

Три крупных рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследования легли в основу существующих рекомендаций (рис. 1). В исследовании MEDENOX сравнивались две дозы эноксапарина (20 мг или 40 мг 1 р/сут) с плацебо у 1102 нехирургических пациентов, которые были госпитализированы как минимум на 6 дней. У большинства пациентов наблюдалась застойная сердечная недостаточность, дыхательная недостаточность или острое инфекционное заболевание, а также множественные факторы риска венозной

ТАБЛИЦА 1. Индивидуальная оценка риска ВТЭО у госпитализированных больных [14]
TABLE 1. Individual risk assessment of VTEE in hospitalized patients [14]

ФАКТОР РИСКА	ЧИСЛО БАЛЛОВ
Активный опухолевый процесс	3
ВТЭО в анамнезе	3
Гиперкоагуляция (фактор V Лейден, волчаночный антикоагулянт или антитела к кардиолипину)	3
Крупная операция (длительностью более 60 мин)	2
Необходимость соблюдения постельного режима, не связанная с операцией, более 3 дней	1
Возраст старше 70 лет	1
Продолжение приема гормональной заместительной терапии или пероральных контрацептивов	1
Ожирение (индекс массы тела выше 29 кг/м ²)	1

Примечание: доказана польза профилактики у больных с суммой баллов ≥ 4 .

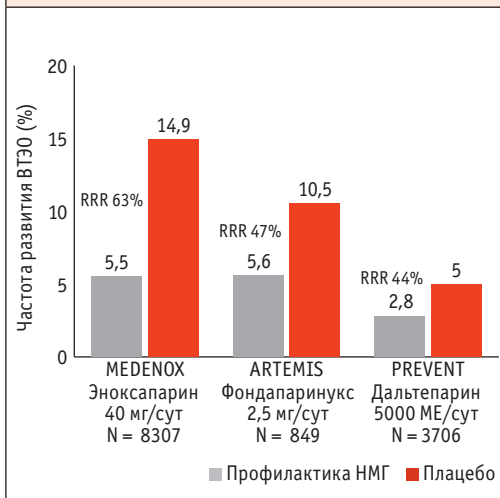
тромбоэмболии [15]. Первичной конечной точкой был тромбоз глубоких вен или тромбоемболия легочной артерии. Для диагностики ВТЭО использовали венографию или компрессионную ультрасонографию (УЗДГ). В группе пациентов, которая получала 40 мг эноксапарина в день, частота развития тромбоэмболии была ниже, чем в группе плацебо (5,5% против 14,9%, $p < 0,001$), частота развития проксимального тромбоза глубоких вен также была ниже в группе эноксапарина 40 мг (1,7% против 4,9%, $p = 0,04$); не было достоверных различий между группами в смертности на 10-й день или в частоте возникновения кровотечения (ОР 0,37, ДИ 97,6% 0,22–0,63, $p < 0,001$). Снижение риска ВТЭО в группе, которая получала медикаментозную профилактику 40 мг эноксапарина, сохранялось на протяжении 3 мес. после завершения исследования. Частота событий в группе эноксапарина 20 мг была сравнима

с таковой в группе плацебо (43 пациента из 287 (15%)). Частота побочных эффектов достоверно между группами не различалась [16].

Аналогичные результаты были получены для другого низкомолекулярного гепарина – дальтепарина. В исследовании PREVENT была проведена проспективная оценка эффективности дальтепарина для профилактики ВТЭО у иммобилизованных пациентов. В исследование включено 3706 пациентов, критерии включения были аналогичны таковым в исследовании MEDENOX [17]. Пациенты рандомизировались либо в группу дальтепарина (5000 Ед 1 р/сут в течение 14 дней), либо плацебо. Пациенты, которые получали тромбопрофилактику дальтепарином, имели к 21 дню показатели венозной тромбоэмболии (первичная конечная точка, которая включала симптоматический тромбоз глубоких вен, легочную эмболию и бессимптомный тромбоз глубоких вен при УЗДГ) ниже, чем пациенты, рандомизированные в группу плацебо (2,8% против 5,0%, $p = 0,002$).

В третьем плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании оценивалась профилактика ВТЭО с помощью фондапаринукса (ARTEMIS) [18]. В исследовании приняли участие 849 госпитализированных пациентов с критериями включения, аналогичными критериям в исследовании MEDENOX и PREVENT. Пациенты, рандомизированные в группу фондапаринукса (2,5 мг 1 р/сут в течение 6–14 дней), имели значительное снижение частоты венозной тромбоэмболии (симптоматической или бессимптомной, выявленной с помощью венографии) по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (5,6% по сравнению с 10,5%; снижение ОР – 47%; $p = 0,03$). Фатальная легочная эмболия возникла у 5 пациентов в группе плацебо и ни у одного в группе фондапаринукса; смертность через 1 мес. составила 6,0% и 3,3% соответственно ($p = 0,06$). Сильное кровотечение произошло у 1 пациента в каждой группе.

РИСУНОК 1. Профилактика ВТЭО у госпитализированных пациентов. Результаты исследований MEDENOX [17], ARTEMIS [18], PREVENT [16]
FIGURE 1. Prevention of VTEE in hospitalized patients. Results of studies MEDENOX [17], ARTEMIS [18], PREVENT [16]



Обсуждаемые выше исследования изучали медикаментозную тромбопрофилактику только в течение периода госпитализации. Однако риск легочной эмболии и тромбоза глубоких вен остается заметно повышенным по крайней мере в течение 1-го мес. после выписки из больницы.

В трех исследованиях продленной профилактики у госпитализированных пациентов – EXCLAIM с эноксапарином (тромбопрофилактика эноксапарином 40 мг подкожно продолжительностью 28 ± 4 дня против стандартной продолжительности 10 ± 4 дня), ADOPT с апиксабаном (тромбопрофилактика апиксабаном 2,5 мг 2 р/сут в течение 30 дней против эноксапарина 40 мг подкожно в течение 6–14 дней) и MAGELLAN с ривароксабаном (тромбопрофилактика ривароксабаном 10 мг в течение 35 дней против стандартной тромбопрофилактики эноксапарином 40 мг подкожно в течение 10 дней) – исследователи не выявили эффективного и безопасного способа медикаментозной профилактики в этот уязвимый период [21–23].

Из прямых пероральных антикоагулянтов (ППАК) только бетриксабан (прямой пероральный ингибитор фактора Ха) оказался эффективным и безопасным для продленной профилактики ВТЭО у госпитализированных пациентов. В исследовании APEx [24] сравнили применение бетриксабана в дозе 80 мг 1 р/сут в течение 35–42 дней со стандартным режимом эноксапарина 40 мг 1 р/сут подкожно (10 ± 4 дня) для тромбопрофилактики ВТЭО у госпитализированных пациентов. Дизайн исследования имел особенности: результаты оценивались в двух когортах пациентов – пациенты с повышенным уровнем D-димера (когорта 1), пациенты с повышенным уровнем D-димера или старше 75 лет (когорта 2) и во всей экспериментальной популяции. В исследование было рандомизировано 7513 пациентов, из них 909 (24,2%) имели онкологическое заболевание в анамнезе. Конечной

точкой эффективности было развитие симптомного или бессимптомного ВТЭО, а конечной точкой безопасности – развитие большого кровотечения. В когорте 1 первичная конечная точка была зарегистрирована у 6,9% пациентов, получавших бетриксабан, и 8,5%, получавших эноксапарин (ОР в группе бетриксабана 0,81; 95% ДИ 0,65–1,00; $p = 0,054$). В когорте 2 показатели составили соответственно 5,6% и 7,1% (ОР 0,80; 95% ДИ 0,66–0,98; $p = 0,03$); во всей популяции пациентов, включенных в исследование, – 5,3% и 7,0% (ОР 0,76; 95% ДИ 0,63–0,92; $p = 0,006$). В общей популяции основные кровотечения имели место у 0,7% пациентов группы бетриксабана и 0,6% группы эноксапарина (ОР 1,19; 95% ДИ 0,67–2,12; $p = 0,55$).

Возможность широкого использования превентивных стратегий медикаментозной профилактики ВТЭО зависит, прежде всего, от безопасности вмешательства. Использование бетриксабана не было связано с увеличением количества кровотечений, по сравнению со стандартной по продолжительности профилактикой эноксапарином, в отличие от апиксабана, эноксапарина и ривароксабана в упомянутых выше исследованиях [21–23]. Одна из возможных причин успеха бетриксабана при применении его для продленной профилактики ВТЭО состоит в использовании в качестве критерия включения повышенного уровня D-димера. Пациенты с повышением уровня D-димера представляют собой подгруппу, в которой риск развития ВТЭО выше, а следовательно, можно ожидать и большую пользу от длительной медикаментозной тромбопрофилактики.

Продленная медикаментозная тромбопрофилактика у пациентов, которые госпитализированы с различными острыми заболеваниями (в т. ч. с онкологическими заболеваниями), уменьшает риск развития ВТЭО, но за счет потенциально повышенного риска кровотечений [25].

Рекомендации для онкологических пациентов, госпитализированных в связи с развитием

заболевания и/или для проведения хирургического лечения, основываются также и на результатах нескольких метаанализов и рандомизированных исследований, в которых было небольшое количество участников.

Так, по результатам метаанализа 14 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований в онкогинекологии, ВТЭО при отсутствии тромбопрофилактики развилось у 34,6% пациентов. Частота развития ВТЭО на фоне использования медикаментозной тромбопрофилактики в 2 раза меньше (14,8%), без значимых различий по большим кровотечениям [19].

Предстоящее хирургическое лечение также увеличивает риск развития ВТЭО [26]. Важно, что более 40% ВТЭО происходят не ранее 21-го дня после операции, т.е. уже после выписки из стационара, и 46% смертельных исходов у послеоперационных пациентов обусловлены развитием ВТЭО [27].

В рандомизированное исследование тромбопрофилактики у пациентов после лапароскопических операций по поводу колоректального рака было включено 225 пациентов, которые в стационаре получали НМГ в течение 8 ± 2 дней. Далее всем выполнялась УЗДГ, и пациенты рандомизировались в две группы: 112 пациентов, которые еще 3 нед. продолжали медикаментозную профилактику НМГ, и 113 пациентов, у которых тромбопрофилактика была прервана. Через 3 нед. в группе продленной профилактики случаев развития ВТЭО зарегистрировано не было, а в группе плацебо ВТЭО развилось у 9,7% пациентов. Через 3 мес. после завершения исследования разница по частоте развития ВТЭО между группами сохранялась – 0,9% и 9,7% соответственно. Достоверных различий по количеству кровотечений не было [20].

Использование НМГ коротким курсом в течение 7 дней после оперативного лечения снижает частоту развития ВТЭО. В исследование Enoxacin II было включено 332 пациента,

которые перенесли оперативное лечение на органах брюшной полости и малого таза по поводу онкологического заболевания, которым проводилась тромбопрофилактика эноксапарином 40 мг 1 р/сут, далее пациенты были рандомизированы в группу либо продленной профилактики до 19–21-го дня, либо плацебо. Частота развития ВТЭО в группе продленной профилактики была значительно ниже, чем в группе плацебо (4,8% против 12,0% соответственно; $p = 0,02$). Разница сохранялась в течение 3 мес. после завершения участия в исследовании (5,5% против 13,8%, $p = 0,01$) [28].

В аналогичное по дизайну исследование FAME с дальтепарином было включено 427 онкологических пациентов, перенесших операцию на органах брюшной полости. Все пациенты в течение 1 нед. после оперативного лечения получали медикаментозную тромбопрофилактику дальтепарином 5000 Ед 1 р/сут, а затем были рандомизированы в группу продленной профилактики дальтепарином 5000 Ед 1 р/сут и группу плацебо еще на 21 день. Частота развития ВТЭО была ниже в группе продленной профилактики по сравнению с краткосрочной (7,3% против 16,3% соответственно; ОР 55%, 95% ДИ 15% до 76%, $p = 0,012$), и количество больших кровотечений между группами достоверно не различалось (0,5% против 1,8% соответственно) [29].

В таблице 2 представлены рекомендованные дозы антикоагулянтных препаратов для профилактики ВТЭО.

Может ли кава-фильтр быть альтернативным методом профилактики ВТЭО у онкологических пациентов?

Согласно современным рекомендациям (табл. 3) для общей популяции пациентов, имплантация кава-фильтра показана в случае противопоказаний к проведению АКТ, рецидивирующего течения ВТЭО, несмотря на адекватный прием АКТ, и т.д.

ТАБЛИЦА 2. Рекомендованные дозы антикоагулянтных препаратов для профилактики ВТЭО у онкологических больных [30]**TABLE 2. Recommended doses of anticoagulant drugs to prevent VTEE in patients with cancer [30]**

МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ПРОФИЛАКТИКА	ДОЗЫ
Госпитализированные больные	
Нефракционированный гепарин	5000 МЕ каждые 8 ч
дальтепарин	5000 МЕ 1 р/сут
эноксапарин	40 мг 1 р/сут
фондапаринукс	2,5 мг 1 р/сут
Хирургические пациенты	
Нефракционированный гепарин	5000 МЕ за 2–4 ч перед операцией и каждые 8 ч после или 5000 МЕ за 10–12 ч перед операцией и 5000 МЕ 1 р/сут после
дальтепарин	2500 МЕ за 2–4 ч перед операцией и 5000 МЕ 1 р/сут после или 5000 МЕ за 10–12 ч перед операцией и 5000 МЕ 1 р/сут после
эноксапарин	20 мг за 2–4 ч перед операцией и 40 мг 1 р/сут после или 40 мг за 10–12 ч перед операцией и 40 мг 1 р/сут после
фондапаринукс	2,5 мг ежедневно 1 р/сут перед оперативным лечением и через 6–8 ч после

ТАБЛИЦА 3. Рекомендации по имплантации кава-фильтра**TABLE 3. Guidelines for the performance of cava filter placement**

CHEST/ACCP [31, 32]	Имплантация кава-фильтра показана пациентам: <ul style="list-style-type: none"> • с острым ВТЭО и противопоказанием к антикоагулянтной терапии (АКТ) Использование кава-фильтра <ul style="list-style-type: none"> • в дополнение к АКТ у пациентов с высоким риском / массивной ТЭЛА • с рецидивирующим ВТЭО, несмотря на адекватную АКТ
SIR Guidelines [33]	Имплантация кава-фильтра показана пациентам с ТЭЛА, тромбозом нижней полой вены, подвздошных, бедренных или подколенных вен при наличии одного или нескольких факторов: <ul style="list-style-type: none"> • противопоказание к АКТ • наличие осложнений от АКТ • отказ пациента от приема АКТ • неспособность обеспечить надлежащий контроль за приемом АКТ • рецидивирующее течение тромбоза, несмотря на адекватную АКТ • массивная ТЭЛА и/или ее высокий риск на фоне резидуального тромбоза глубоких вен (ТГВ) нижних конечностей • флотирующий тромбоз с локализацией в нижней полой или подвздошных венах • тяжелое сердечно-легочное заболевание и ТГВ Профилактическая имплантация кава-фильтра при отсутствии документированного ВТЭО показана в следующих клинических ситуациях: <ul style="list-style-type: none"> • тяжелая травма, закрытая черепно-мозговая травма, травма спинного мозга, множественные переломы трубчатых костей или костей таза • пациенты с высоким риском ВТЭО (иммобилизованный, пациент реанимационного отделения и т. д.)
ANA Guidelines [34]	Имплантация кава-фильтра показана взрослым пациентам с подтвержденным острым ВТЭО при: <ul style="list-style-type: none"> • наличии противопоказания к АКТ или при активном кровотечении • рецидивирующем течении ТЭЛА, несмотря на адекватную АКТ Имплантация кава-фильтра может обсуждаться у пациентов с острой ТЭЛА, низким сердечно-легочным резервом

У онкологических пациентов нередко возникают ситуации, при которых применение АКТ противопоказано: тяжелые тромбоцитопении со снижением уровня тромбоцитов менее 50000/мл, кровотечения, опухоли головного мозга и/или его метастатическое поражение и т.д. Нередко развиваются рецидивирующие ВТЭО, несмотря на продолжение адекватной АКТ.

Специальных исследований с имплантацией кава-фильтра у онкологических пациентов не проводилось. Было проведено небольшое наблюдательное исследование, в которое было включено 274 пациента, оперированных по поводу рака яичников или первичной опухоли брюшной полости, которые получали медикаментозную профилактику ВТЭО НМГ. 38 пациентам был имплантирован кава-фильтр, 20 из них – по поводу развившегося ВТЭО. У 5 (25%) пациентов с имплантированным кава-фильтром развился его тромбоз. 17 пациентам кава-фильтр был установлен в качестве первичной профилактики, в этой группе ВТЭО развилось только у 1 пациента. Из 237 пациентов, которым не был имплантирован кава-фильтр, ВТЭО развилось у 17 (7,2%) пациентов. Суммарный риск прогрессирования онкозаболевания и метастазирования среди пациентов с имплантированным кава-фильтром составил 45,2%, 13,6% – без фильтра ($p < 0,001$). Медиана выживания онкологических пациентов при имплантации кава-фильтра – 5,7 мес., что почти в 3 раза ниже, чем среди пациентов, которым не был имплантирован кава-фильтр, медиана выживаемости которых была 15,3 мес. ($p < 0,001$) [35].

Современные рекомендации предписывают прибегать к имплантации кава-фильтра у онкологических пациентов с ВТЭО только в случае наличия противопоказаний к АКТ, при наличии проксимального тромбоза глубоких вен нижних конечностей, ТЭЛА и низкого кардиопульмонального резерва либо развития

рецидивирующего ВТЭО на фоне адекватной АКТ. В случае необходимости имплантации кава-фильтра рекомендуется использовать съемные конструкции и прибегать к их удалению при первой возможности возобновить адекватную АКТ.

Профилактика ВТЭО у амбулаторных онкологических больных, получающих химиотерапию

Множественные рандомизированные исследования [36–38] тромбопрофилактики проводятся с акцентом на амбулаторных пациентов, получающих химиотерапию. Эти исследования в целом продемонстрировали эффективность и безопасность тромбопрофилактики, однако общие показатели развития ВТЭО были низкими. Это исключает в настоящее время широкое внедрение амбулаторной медикаментозной тромбопрофилактики. Действительно, рутинная амбулаторная тромбопрофилактика пациентам с онкологическими заболеваниями не рекомендуется.

В 2008 г. Khorana разработал критерии для стратификации рисков развития ВТЭО у онкологических пациентов, которые получают системную химиотерапию в амбулаторных условиях, основанную на 5 простых клинических и лабораторных критериях. Этот показатель оценки риска в настоящее время является единственным рекомендуемым Американским обществом клинической онкологии (*табл. 4*) [39–41].

При принятии решения о необходимости профилактики ВТЭО рекомендуют выделять пациентов с высоким риском.

НМГ являются «золотым стандартом» в лечении и профилактике рак-ассоциированного тромбоза. Препараты не имеют взаимодействия с химиотерапией (в отличие от варфарина). В нескольких исследованиях НМГ (дальтепарин) продемонстрировал свою эффективность и в профилактике ВТЭО у пациентов с раком поджелудочной железы [43].

ТАБЛИЦА 4. Шкала Khorana для оценки риска ВТЭО у пациентов, получающих химиотерапию [42]
TABLE 4. Khorana risk score for VTE in patients receiving chemotherapy [42]

ФАКТОРЫ РИСКА	БАЛЛЫ
Локализация опухоли Очень высокий риск (желудок, поджелудочная железа) Высокий риск (легкие, лимфома, кровь, яички, яичники, матка)	2 1
Количество тромбоцитов в крови перед началом химиотерапии $\geq 350\ 000/\text{мл}^3$	1
Уровень гемоглобина менее 10 г/дл или использование эритропоэтинов	1
Количество лейкоцитов в крови перед началом химиотерапии $> 11\ 000/\text{мл}^3$	1
Ожирение (индекс массы тела выше 35 кг/м ²) и выше	1
	Риск развития ВТЭО за 2–5 мес. (%)
Высокий риск, сумма баллов ≥ 3	6,7–7,1
Средний риск, сумма баллов 1–2	1,8–2
Низкий риск, сумма баллов 0	0,3–0,8

В рандомизированном многоцентровом исследовании Prophylaxis of High-risk Ambulatory Cancer Patients Study (PHACS) [44], результаты которого были доложены в 2017 г., была оценена эффективность дальтепарина в тромбопрофилактике ВТЭО у онкологических пациентов, начавших новый курс химиотерапии. В отличие от предыдущих исследований, в PHACS были отобраны пациенты только высокого риска (по шкале Khorana ≥ 3 баллов). Перед включением в исследование у пациентов по результатам УЗДГ вен нижних конечностей и МСКТ грудной клетки были исключены ВТЭО. Далее пациенты рандомизировались в группу дальтепарина 5000 Ед подкожно ежедневно либо в группу наблюдения на 12 нед. Каждые

4 нед. (± 1 нед.), во время регулярных посещений медучреждения для проведения химиотерапии рандомизированным пациентам проводилось дуплексное сканирование вен нижних конечностей на 4-й, 8-й и 12-й нед. Повторно МСКТ грудной клетки проводилась в конце исследования либо при необходимости для оценки динамики онкологического процесса.

Основной конечной точкой эффективности была частота всех ВТЭО за период 12 нед. и включала все случаи симптоматических тромбозов нижних конечностей, ТЭЛА, тромбозы верхних конечностей, а также все бессимптомные ВТЭО, обнаруженные при дуплексном сканировании вен и МСКТ грудной клетки. Вторичная конечная точка – смертность от всех причин.

Первичной конечной точкой безопасности были: большое кровотечение (снижение гемоглобина на 2,0 г/дл, приводящее к переливанию 2 или более единиц крови, происходящее в критическом месте (интраокулярное, спинномозговое/эпидуральное пространство, внутричерепное, забрюшинное, полость перикарда или приведшее к смерти) и/или клинически значимое кровотечение (кровотечение, не подходящее под критерии большого, имеющее множественный источник, спонтанная гематома 25 см², эпистаксис более 5 мин, макроскопическая гематурия, не связанная с процедурами, самопроизвольное кровотечение из прямой кишки, десневое кровотечение продолжительностью 5 мин, кровохарканье, гематемезис или продолжительное кровотечение (более 5 мин) после пункции вены. Вторичные конечные точки безопасности включали большое кровотечение и все кровотечения, включая большое, клинически значимые и незначительные кровотечения.

В исследование было включено 98 пациентов: 50 в группу дальтепарина и 48 в группу наблюдения. Средний балл по шкале Khorana был более 3: 70 пациентов имели 3 балла, 26 пациентов – 4 балла, по 1 пациенту – 5 и 6 баллов. Наиболее частые локализации первичной

опухоли – поджелудочная железа, гастроэзофагеальная область, легкие, лимфомы.

В группе дальтепарина ВТЭО развилось у 6 из 50 пациентов (12%), в группе наблюдения – у 10 из 48 (21%) (абсолютное снижение риска 9%, эмпирическое относительное снижение риска 42%, необходимое число пролеченных больных (NNT) – 12, $p = 0,28$).

В группе дальтепарина было зарегистрировано 6 больших кровотечений (12%), 1 клинически значимое и 3 малых кровотечения. В группе наблюдения было зарегистрировано 1 клинически значимое кровотечение и 1 малое кровотечение. Итого в группе дальтепарина было 10 эпизодов кровотечений (20%), а в группе наблюдения – 2 (4%) (стандартизированный ОР = 7,02, 95% ДИ 1,24–131,6, $p = 0,025$). Преимущественно кровотечения были из желудочно-кишечного тракта – 7 событий, эпистаксис – 2 события. Смертельных кровотечений, так же как и смертельных ТЭЛА, отмечено не было. 25 человек умерли за время исследования, наиболее частая причина – прогрессирование онкологического заболевания. В группе дальтепарина умерло 16 человек, 9 – в группе наблюдения.

Медикаментозная профилактика ВТЭО дальтепарином у пациентов, которые получают химиотерапию в амбулаторных условиях, ассоциирована с несущественным 9% абсолютным снижением риска ВТЭО за счет значительного увеличения клинически значимых кровотечений. Несмотря на общепринятое мнение, что больные раком имеют высокий риск развития ВТЭО, в 2 самых больших исследованиях тромбопрофилактики у амбулаторных пациентов частота событий была довольно низкой: 3,9% (включая артериальные события) в исследовании PROTECT и 3,4% в SAVE-ONCO [45, 46]. Основываясь на данных этих исследований, текущие рекомендации не советуют плановую рутинную медикаментозную профилактику амбулаторным пациентам, получающих химиотерапию [38, 47].

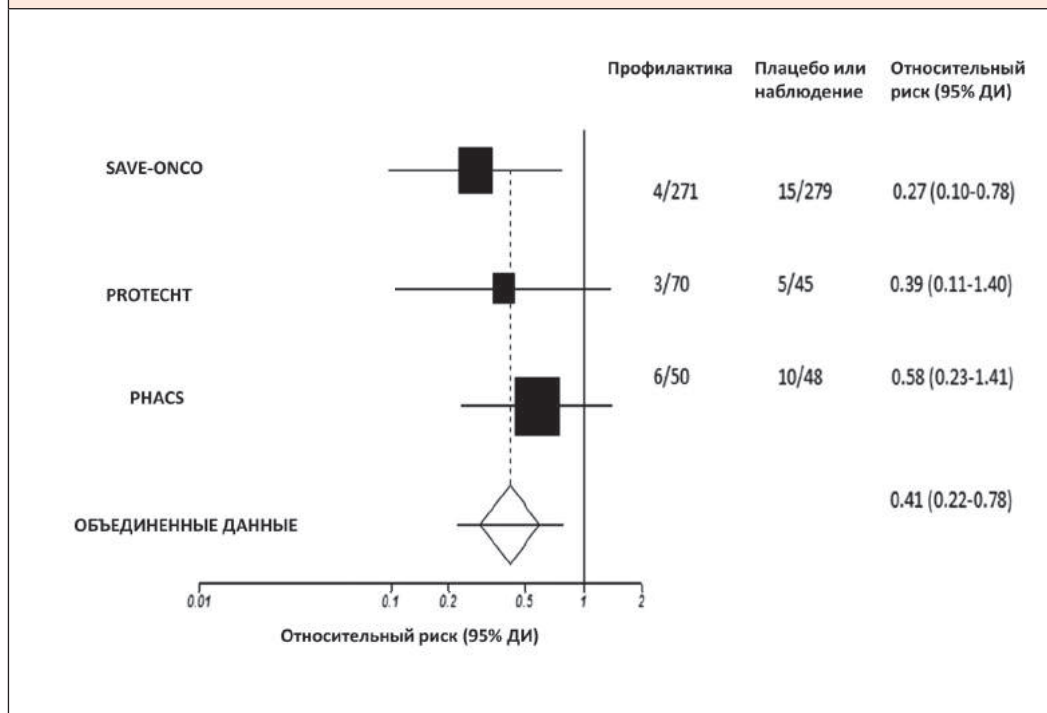
В исследовании RHACS попытались преодолеть это ограничение предыдущих исследований и сосредоточили внимание на пациентах только с высоким риском по шкале Khorana [42]. Результаты исследования еще раз подтверждают обоснованность риск-адаптированного подхода, поскольку частота возникновения ВТЭО в этом исследовании была довольно высокой: 21% в группе наблюдения и у 8,5% пациентов ВТЭО было выявлено на этапе скрининга. Таким образом, почти треть пациентов, не получавших антикоагулянты, имели ВТЭО. Эти данные согласуются с многочисленными популяционными исследованиями по оценке риска [39, 48, 49].

В исследованиях PROTECT и SAVE-ONCO в общей популяции включенных пациентов процент тромботических событий был невысоким. При анализе подгрупп с выделением пациентов высокого риска в исследовании PROTECT было определено около 12% пациентов (≥ 3 баллов по шкале Khorana) [50].

В этой подгруппе ВТЭО развилось у 11,1% пациентов в группе плацебо и у 4,5% в группе надропарина (NNT = 15 по сравнению с 50 для общей популяции включенных в исследование). Аналогично в анализе подгруппы по протоколу SAVE-ONCO: 5,4% ВТЭО для плацебо против 1,4% для семулопарина (NNT = 25 для пациентов с высоким риском против NNT = 333 для пациентов с низким риском) [51].

Эти анализы подгрупп являются согласованными с NNT 12, наблюдаемых в исследовании RHACS. Был проведен совместный анализ трех представленных исследований профилактики ВТЭО у пациентов высокого риска ≥ 3 баллов по шкале Khorana (PROTECT, SAVE-ONCO и RHACS) (рис. 2). Относительный риск развития ВТЭО в группах медикаментозной тромбопрофилактики был 0,41 (95% ДИ 0,22–0,78; $p = 0,006$) в модели случайных эффектов и 0,39 (95% ДИ 0,21–0,74; $p = 0,0038$) в модели фиксированных эффектов. Таким образом, использование медикаментозной тромбопрофилактики

РИСУНОК 2. Объединенная оценка относительного риска ВТЭО у онкологических больных со счетом степени риска по шкале Khorana ≥ 3 , получавших тромбoproфилактику или плацебо [44]
FIGURE 2. Combined assessment of the relative VTEE risk in cancer patients with a Khorana risk score ≥ 3 , who received thromboprophyllaxis or placebo [44]



в группе пациентов, которые амбулаторно получают химиотерапию и имеют высокий риск развития ВТЭО по шкале Khorana, оправданно.

Риск кровотечения в популяции онкологических пациентов выше, этот риск возрастет на фоне использования антикоагулянтов. В исследовании PHACS больших кровотечений было немного, частота их не различалась в обеих группах. Тем не менее общее количество кровотечений в группе дальтепарина было выше. В исследовании PROTECT большое кровотечение развилось у 5 (0,7%) из 769 пациентов в группе надропарина и ни у одного в группе плацебо ($p = 0,18$) [45].

В SAVE-ONCO использование семулопарина было связано с увеличением риска клинически

значимого кровотечения почти в 2 раза (отношение шансов (ОШ) 1,86 (95% ДИ, 0,98–3,68) в исследуемой популяции, включавшей более 3000 пациентов [46].

Кровотечение остается главным неблагоприятным влиянием тромбoproфилактики. Будущие исследования должны быть сосредоточены на тщательном исключении пациентов высокого риска кровотечения. Еще одна попытка увеличить безопасность тромбoproфилактики – это использование пероральных антикоагулянтов.

Данные о применении пероральных антикоагулянтов для профилактики ВТЭО у амбулаторных больных с онкопатологией ограничены. В двойное слепое рандомизированное

исследование профилактики ВТЭО было включено 315 женщин, получавших химиотерапию при метастатическом раке молочной железы. Пациентки были разделены на две группы: одна получала плацебо, другая очень низкую дозу варфарина (1 мг) на 6 нед., доза варфарина корректировалась до достижения субтерапевтических значений МНО 1,3–1,9. В группе варфарина эпизодов ВТЭО было меньше, чем в группе плацебо (7 событий против 1 события; $p = 0,031$). Большие кровотечения произошли у 2 пациентов в группе плацебо и 1 пациентки в группе варфарина [52].

К настоящему времени завершено два исследования с прямыми пероральными антикоагулянтами (ППАК), целью которых было изучить их эффективность и безопасность в плане тромбопрофилактики у амбулаторных пациентов, получающих химиотерапию. В исследовании CASSINI (исследование эффективности и безопасности ривароксабана в профилактике ВТЭО у онкологических пациентов, получающих химиотерапию) был включен 841 пациент с риском по шкале Khorana ≥ 2 баллов. Перед включением в исследование у всех пациентов ВТЭО были исключены. Следует отметить, что 49 пациентов (4,9%) не были включены в исследование из-за выявления ВТЭО на этапе скрининга. Одна группа получала ривароксабан в дозе 10 мг, а другая группа – плацебо в течение 180 дней, каждые 8 нед. проводился скрининг относительно тромбоза глубоких вен нижних конечностей с помощью УЗДС. Первичная конечная точка эффективности оценивалась до 180-го дня и включала тромбоз глубоких вен нижних конечностей, ТЭЛА, смерть от венозной тромбоэмболии. Первичной точкой безопасности было большое кровотечение. В группе ривароксабана первичной конечной точки достигли 25 из 420 пациентов (6,0%), 37 пациентов из 421 (8,8%) в группе плацебо (ОР 0,66; 95% ДИ 0,40–1,09; $p = 0,10$) в период до 180 сут. Большие кровотечения произошли у 8 из 405 пациентов

(2,0%) в группе ривароксабана и у 4 пациентов из 404 (1,0%) в группе плацебо (ОШ 1,96; 95% ДИ 0,59–6,49) [53].

Результаты CASSINI предоставили важную информацию относительно исходной распространенности и частоты ВТЭО среди онкологических амбулаторных пациентов высокого риска. Однако в этом исследовании не было установлено преимуществ медикаментозной тромбопрофилактики ривароксабаном.

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

Задачей пилотного исследования ADVOCATE [54] было оценить безопасность апиксабана в плане тромбопрофилактики у данной категории онкологических пациентов. Пациенты были рандомизированы в три группы медикаментозной тромбопрофилактики в зависимости от получаемой дозы апиксабана (5, 10 или 20 мг/сут) и группу плацебо на 12 нед. Первичной конечной точкой считалось большое либо клинически значимое кровотечение. Вторичной точкой считалось развитие ВТЭО и любых других побочных эффектов терапии. 32 пациента получили 5 мг/сут апиксабана, 30 пациентов – 10 мг/сут, 33 пациента – 20 мг/сут, 30 пациентов – плацебо. В группах апиксабана 5 и 10 мг больших кровотечений не было, было 2 больших кровотечения в группе 20 мг и 1 кровотечение в группе плацебо; клинически значимые кровотечения – по 1 в группах 5 и 10 мг, 2 – в группе 20 мг, 0 – в группе плацебо. Смертельных кровотечений не было. У 3 пациентов в группе плацебо развилось ВТЭО.

В исследовании AVERT [55] оценивали эффективность и безопасность тромбопрофилактики апиксабаном в дозе 2,5 мг 2 р/сут против плацебо у онкологических пациентов, получающих химиотерапию амбулаторно и имеющих

факторы риска ВТЭО по шкале Khorana более 2 баллов. В исследование было включено 563 пациента. Большинство пациентов имели гинекологические онкозаболевания (25,8%), лимфомы (25,3%) и поражение поджелудочной железы (13,6%). Средняя продолжительность периода лечения составляла 157 дней в группе апиксабана и 155 дней в группе плацебо. Медиана длительности наблюдения составила 183 дня в каждой группе. Первичной конечной точки эффективности, которая включала в себя развитие эпизода ВТЭО, достигли 12 из 288 пациентов (4,2%) в группе апиксабана и 28 из 275 пациентов (10,2%) в группе плацебо (ОР 0,41; 95% ДИ 0,26–0,65; $p < 0,001$). Первичная конечная точка безопасности – большое кровотечение по ISTH [58] за весь период наблюдения развилось у 10 пациентов (3,5%) в группе апиксабана и у 5 пациентов (1,8%) в группе плацебо (ОР 2,00; 95% ДИ 1,01–3,95; $p = 0,046$). Скорректированное соотношение шансов при венозной тромбоземболии, связанное с пользой апиксабана по сравнению с плацебо, – 0,39 (95% ДИ 0,20–0,76). За период лечения большое кровотечение произошло у 6 из 288 пациентов (2,1%) в группе апиксабана и у 3 из 275 пациентов (1,1%) в группе плацебо (ОР 1,89; 95% ДИ 0,39–9,24). Смерть наступила у 35 пациентов (12,2%) в группе апиксабана и 27 пациентов (9,8%) в группе плацебо. Среди 62 умерших смерть 54 (87%) пациентов была связана с прогрессированием рака. Результаты исследования показали, что медикаментозная тромбопрофилактика апиксабаном ассоциировалась со значительным снижением риска развития ВТЭО среди амбулаторных пациентов, которые получали химиотерапию в амбулаторных условиях и имели средний или высокий риск развития ВТЭО по шкале Khorana (2 балла или выше).

Результаты исследований CASSINI и AVERT не подлежат сравнению. Исследования имели существенные различия в дизайне. Во-первых, в исследовании CASSINI пациенты проходили предварительный скрининг на наличие ВТЭО,

в исследовании AVERT предварительного скрининга проведено не было. Во-вторых, в исследовании CASSINI 43,7% пациентов в группе ривароксабана завершили исследование досрочно, тогда как в AVERT более 80% пациентов полностью завершили период наблюдения. Одна из причин, по всей видимости, состоит в том, что в CASSINI почти 40% пациентов было с раком поджелудочной железы, 70% пациентов имели III и IV стадии заболевания по классификации TNM, более 50% пациентов в группе ривароксабана имели очень высокий тромботический риск по шкале Khorana, около 10% пациентов имели клиренс креатинина менее 50 мл/ч. В исследовании AVERT большинство пациентов имели средний тромботический риск (64%), более 90% пациентов имели клиренс креатинина более 50 мл/ч.

Развитие ВТЭО у пациентов с онкологическим заболеванием существенно ухудшает прогноз, изменяет течение заболевания, качество жизни, влияет на увеличение расходов на здравоохранение [57, 58].

Лечение ВТЭО с применением терапевтических доз антикоагулянтов является сложной задачей у онкологических пациентов и связано с необходимостью ежедневных инъекций на протяжении длительного периода времени, высоким риском рецидивирующих ВТЭО и риском кровотечений. Развитие тромбоцитопении, ухудшение функции почек, сопутствующая терапия антиагрегантами (примерно 22,8% пациентов принимают антитромботическую терапию) усугубляют риск кровотечения среди больных раком [59].

Поэтому так много внимания уделяется профилактике ВТЭО, несмотря на неудачи, неочевидные успехи, продолжаются исследования в этой области. По всей видимости, дальнейшие исследования будут направлены на выбор «идеального» пациента для тромбопрофилактики.

Противоречивые результаты исследований, связанных с тромбопрофилактикой у онкологических пациентов, можно объяснить

и невозможностью стандартизировать группы по типу опухолевого заболевания, типу химиотерапии, функции почек.

В группах с высоким процентом пациентов с онкологическим заболеванием гинекологического профиля, лимфомами или опухолями поджелудочной железы процент развития ВТЭО выше, эффективность тромбопрофилактики – выше, чем в группах, где больше пациентов с раком толстой кишки, молочной железы или простаты, т.к. опухоли такой локализации признаны не представляющими высокий риск развития ВТЭО. Что касается безопасности тромбопрофилактики, в среднем около 6% пациентов, включенных в исследования, имеют нарушения функции почек со снижением клиренса креатинина менее 50 мл/ч. Известно, что риск кровотечения у таких пациентов выше, чем у пациентов с нормальной функцией почек. Вследствие небольшого количества пациентов в исследованиях сделать окончательные выводы о связи исходов медикаментозной тромбопрофилактики с отдельными типами опухолей или индивидуальными схемами противоопухолевой терапии крайне затруднительно.

Исследования AVERT и CASSINI показали, что профилактика ВТЭО ППАК у амбулаторных онкологических больных была эффективной и относительно безопасной. Более подробные данные можно получить из исследований, которые будут изучать данные препараты у больных конкретными видами рака [60]. В настоящее время эдоксабан и ривароксабан являются единственными препаратами, которые были сопоставлены с НМГ для лечения рак-индуцированных ВТЭО, и использование их для лечения рак-индуцированных тромбозов разрешено у пациентов с низким риском кровотечения, если нет взаимодействия с противоопухолевой терапией. Что касается использования ППАК для профилактики рак-индуцированных ВТЭО, то пока такое положение не вошло в современные рекомендации.

ПРОФИЛАКТИКА ВТЭО У ОТДЕЛЬНЫХ КАТЕГОРИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ [36]

Пациенты с опухолями мозга

Медикаментозная профилактика ВТЭО с помощью НМГ или НФГ рекомендована пациентам, оперированным по поводу опухоли мозга. Первичная профилактика ВТЭО пациентам с опухолями мозга, которые не были подвергнуты нейрохирургическому лечению, не показана.

Пациенты с тромбоцитопенией

У онкологических пациентов с тромбоцитопенией проведение медикаментозной тромбопрофилактики ВТЭО считается возможным при количестве тромбоцитов более $80 \times 10^9/\text{л}$, если количество тромбоцитов менее $80 \times 10^9/\text{л}$, то вопрос о назначении профилактической дозы антикоагулянтов решается в индивидуальном порядке на основе баланса риск/польза.

Резюме рекомендаций по профилактике ВТЭО [36]

Профилактику ВТЭО у пациентов с онкологическими заболеваниями следует проводить после индивидуальной оценки риска. Рутинная тромбопрофилактика не рекомендована пациентам с высоким риском кровотечений, особенно при наличии рака головного мозга.

Профилактика ВТЭО рекомендована всем онкологическим пациентам в период стационарного лечения с помощью профилактических доз НМГ или НФГ. Профилактику проводят в течение всего периода госпитализации при отсутствии противопоказаний (1B).

Пациентам с онкопатологией, госпитализированным для хирургического лечения, рекомендована рутинная профилактика ВТЭО с помощью НМГ либо НФГ. Профилактику следует начать за 12–24 ч до операции и продолжать 7–10 дней (1A).

Пациентам, подвергнутым большим хирургическим вмешательствам на органах брюшной

полости и малого таза по поводу онкологии, с дополнительными факторами высокого риска ВТЭО (иммобилизация, ожирение, ВТЭО в анамнезе), рекомендовано продление профилактики с помощью НМГ на период от 4 нед. до неопределенно долгого, или до возникновения противопоказаний (1B).

Механические методы профилактики в качестве монотерапии не рекомендованы, только в случае противопоказаний к медикаментозной профилактике (2B).

Рутинная имплантация кава-фильтра не показана (1A).

У отдельных амбулаторных пациентов высокого риска (при сумме баллов по шкале Khorana ≥ 3 либо при распространении процесса на поджелудочную железу), получающих химиотерапию, возможно проведение профилактики ВТЭО с помощью НМГ.

Всех пациентов с миеломой, получающих талидомин или леналидомид, следует считать

пациентами высокого риска ВТЭО, им рекомендована профилактика ВТЭО.

У больных высокого риска возможность профилактики ВТЭО может обсуждаться даже при наличии тромбоцитопении. Снижение количества тромбоцитов до $50 \times 10^9/\text{л}$ и менее рассматривается как относительное противопоказание к проведению медикаментозной тромбопрофилактики.

Рутинное использование антикоагулянтов для профилактики катетер-индуцированных тромбозов не рекомендовано. Пациентам без анамнеза ВТЭО, получающим для лечения рака вспомогательную гормональную терапию, рутинная тромбопрофилактика не рекомендована.

Онкологическим больным без ВТЭО в анамнезе проведение тромбопрофилактики с целью увеличения продолжительности жизни не рекомендовано.



ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Khorana A.A., Connolly G.C. Assessing risk of venous thromboembolism in the patient with cancer. *Clin. Oncol.* 2009;27:4839–4847.
- Федоткина Ю.А., Панченко Е.П. Тромбозы в онкологии. Часть 2-я. *Атеротромбоз.* 2017;2:3-13. [Fedotkina Yu.A., Panchenko E.P. Thrombosis in oncology. Part 2 *Aterotromboz.* 2017;2:3-13.] (In Russ).
- Комаров А.Л. Клинический разбор пациента с рецидивирующими венозными тромбозами осложненными. *Атеротромбоз.* 2017;(2):79-94. <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2017-2-79-94>. [Komarov A.L. Clinical discussion of a patient with recurrent venous thromboembolic events. *Aterotromboz.* 2017;(2):79-94. <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2017-2-79-94>.] (In Russ).
- Blom J.U. et al. The Hematologist modified from Biom. *JAMA.* 2005;293:715-722.
- Prandoni P., Lensing A.W., Piccioli A. et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood.* 2002;100:3484–8.
- Hutten B.A., Prins M.H., Gent M. et al. Incidence of recurrent thromboembolic and bleeding complications among patients with venous thromboembolism in relation to both malignancy and achieved international normalized ratio: a retrospective analysis. *J Clin Oncol.* 2000;18:3078–83.
- Physicians. Antithrombotic therapy for VTE disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis. 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice *guidelines.* Chest. 2012;141:e419S–94S.
- Sahni V., Choudhury D., Ahmed Z. Chemotherapy-associated renal dysfunction. *Nat Rev Nephrol.* 2009;5:450–62.
- Anderson F.A. Jr, Zayaruzny M., Heit J.A., Fidan D., Cohen A.T. Estimated annual numbers of US acute-care hospital patients at risk for venous thromboembolism. *Am J Hematol.* 2007;82:777-782.
- Cohen A.T., Agnelli G., Anderson F.A. et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe: the number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost.* 2007;98:756-764.
- Raskob G.E., Angchaisuksiri P., Blanco A.N. et al. Thrombosis: a major contributor to global disease burden. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014;34:2363-2371.
- Lindblad B., Sternby N.H., Bergqvist D. Incidence of venous thromboembolism verified by necropsy over 30 years. *BMJ.* 1991;302:709-711.
- Sandler D.A., Martin J.F. Autopsy proven pulmonary embolism in hospital patients: are we detecting enough

- deep vein thrombosis? *J R Soc Med.* 1989;82:203-205.
14. Kucher N., Koo S., Quiroz R. et al. Electronic Alerts to Prevent Venous Thromboembolism among Hospitalized Patients. *N Engl J Med.* 2005;352:969-977.
 15. Patell R., Rybicki L., McCrae K.R., Khorana A.A. Predicting risk of venous thromboembolism in hospitalized cancer patients: Utility of a risk assessment tool. *American Journal of Hematology.* 2017;92(6):501-507.
 16. Samama M.M., Cohen A.T., Darmon J.Y. A Comparison of Enoxaparin with placebo for the prevention of thromboembolism in acutely ill medical patients. *N Engl J Med.* 1999;341:973-800. doi: 10.1056/NEJM199909093411103.
 17. Leizorovicz A., Cohen A.T., Turpie A.G., Olsson C.G., Vaitkus P.T., Goldhaber S.Z. Randomized, placebo-controlled trial of dalteparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *Circulation.* 2004;110:874-879.
 18. Cohen A.T., Davidson B.L., Gallus A.S. et al. Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients: randomized placebo controlled trial. *BMJ.* 2006;332:325-329.
 19. Rahn D.D., Mamik M.M., Sanses T.V. et al. Venous thromboembolism prophylaxis in gynecologic surgery: a systematic review. *Obstet Gynecol.* 2011 Nov;118(5):1111-25.
 20. Vedovati M.C., Becattini C., Rondelly F. et al. A randomized study on 1-week versus 4-week prophylaxis for venous thromboembolism after laparoscopic surgery for colorectal cancer. *Ann Surg.* 2014;259(4):665-9.
 21. Hull R.D., Schellong S.M., Tapson V.F. et al. Extended-duration venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill medical patients with recently reduced mobility: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2010;153:8-18.
 22. Cohen A.T., Spiro T.E., Büller H.R. et al. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in acutely ill medical patients. *N Engl J Med.* 2013;368:513-523.
 23. Goldhaber S.Z., Leizorovicz A., Kakkar A.K. et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis in medically ill patients. *N Engl J Med.* 2011;365:2167-2177.
 24. Cohen A.T., Harrington R.A., Goldhaber S.Z. et al. Extended thromboprophylaxis with betrixaban in acutely ill medical patients. *N Engl J Med.* 2016;375:534-44.
 25. Tao D.L., Bien J.Y., DeLoughery T.G., Shatzel J.J. Extended thromboprophylaxis with direct oral anticoagulants for medical patients: a systematic review and meta-analysis. *Blood.* 2017;129:653-5.
 26. Merkow R.P., Bilimoria K.Y., McCarter M.D. et al. Post-discharge venous thromboembolism after cancer surgery: extending the case for extended prophylaxis. *Ann Surg.* 2011;254:131-7.
 27. Agnelli G., Bolis G., Capussotti L. et al. A clinical outcome-based prospective study on venous thromboembolism after cancer surgery: the @RISTOS project. *Ann Surg.* 2006;243:89-95.
 28. Bergqvist D., Agnelli G., Cohen A.T. et al. ENOXACAN II Investigators. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer. *N Engl J Med.* 2002;346:975-80.
 29. Rasmussen M.S., Jorgensen L.N., Wille-Jørgensen P. et al. FAME Investigators. Prolonged prophylaxis with dalteparin to prevent late thromboembolic complications in patients undergoing major abdominal surgery: a multi-center randomized open-label study. *J Thromb Haemost.* 2006;4:2384-90.
 30. Lyman G.H., Khorana A.A., Kuderer N.M. et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer; American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 2013;31(17):2189-2204.
 31. Kearon C., Akl E.A., Comerota A.J. et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2012;141(2 Suppl):e419S-496.
 32. Kearon C., Akl E.A., Ornelas J. et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report. *Chest.* 2016;149(2):315-52.
 33. Caplin D.M., Nikolic B., Kalva S.P. et al. Quality improvement guidelines for the performance of inferior vena cava filter placement for the prevention of pulmonary embolism. *J Vasc Interv Radiol.* 2011;22(11):1499-506.
 34. Jaff M.R., McMurtry M.S., Archer S.L. et al. Management of massive and submassive pulmonary embolism, iliofemoral deep vein thrombosis, and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2011;123(16):1788-830.
 35. Matsuo K., Carter C.M., Ahn E.H. et al. Inferior vena cava filter placement and risk of hematogenous distant metastasis in ovarian cancer. *Am J Clin Oncol.* 2013;36:362-67.
 36. Farge D., Bounameaux H., Khorana A. et al. International clinical practice guidelines including guidance for direct oral anticoagulants in the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *Lancet Oncol.* 2016;17:e452-66.
 37. Khorana A.A., Otten H.M., Zwicker J.I., Connolly G.C., Bancel D.F., Pabinger I., the Subcommittee on H, Malignancy, Prevention of venous thromboembolism in cancer outpatients: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb. Haemost.* 2014;12(11):1928-1931.
 38. Lyman G.H., Bohlke K., Khorana A.A., Kuderer N.M., Lee A.Y. et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update 2014. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2015;33:654-656.
 39. Ay C., Dunkler D., Marosi C., Chiriac A.L. et al. Prediction of venous thromboembolism in cancer patients. *Blood.* 2010;116:5377-5382.
 40. Moore R.A., Adel N., Riedel E., Bhutani M. et al. High incidence of thromboembolic events in patients treated

- with cisplatin-based chemotherapy: large retrospective analysis. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2011;29:3466–3473.
41. Mandala M., Clerici M., Corradino I., Vitalini C. et al. Incidence, risk factors and clinical implications of venous thromboembolism in cancer patients treated within the context of phase I studies: the 'SEND0 experience'. *Ann. Oncol.* 2012;23:1416–1421.
 42. Khorana A.A., Kuderer N.M., Culakova E. Development and Validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood.* 2008;111(10):4902–4907.
 43. Maraveyas A., Waters J., Roy R., Fyfe D. et al. Gemcitabine versus gemcitabine plus dalteparin thromboprophylaxis in pancreatic cancer. *Eur. J. Cancer.* 2012;48:1283–1292.
 44. Khorana A.A., Francis Ch.W., Kuderer N.M. et al. Dalteparin thromboprophylaxis in cancer patients at high risk for venous thromboembolism: A randomized trial. *Thromb Res.* 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2017.01.009>.
 45. Agnelli G., Gussoni G., Bianchini C., Verso M. et al. Nadroparin for the prevention of thromboembolic events in ambulatory patients with metastatic or locally advanced solid cancer receiving chemotherapy: a randomized placebo-controlled, double-blind study. *Lancet Oncol.* 2009;10:943–949.
 46. Agnelli G., George D.J., Kakkar A.K. et al. W. Semuloparin for thromboprophylaxis in patients receiving chemotherapy for cancer. *N. Engl. J. Med.* 2012;366:601–609.
 47. Streiff M.B., Holmstrom B., Ashrani A. et al. Cancer-Associated Venous Thromboembolic Disease, Version 1.2015. *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* 2015;13(9):1079–1095.
 48. Santi R.M., Ceccarelli M., Catania G., Monagheddu C, et al. Khorana score and histotype predict the incidence of early venous thromboembolism (VTE) in Non Hodgkin Lymphoma (NHL). A pooled data analysis of twelve clinical trials of Fondazione Italiana Linfomi (FIL). *Thromb. Res.* 2016;140(Suppl. 1). [http://dx.doi.org/10.1016/S0049-3848\(16\)30136-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0049-3848(16)30136-0).
 49. Khorana A.A. Cancer and coagulation. *Am. J. Hematol.* 2012;87(Suppl. 1):S82–S87.
 50. 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.
 51. George D., Agnelli G., Fisher W., Kakkar A. et al. Venous thromboembolism (VTE) prevention with semuloparin in cancer patients initiating chemotherapy: benefit-risk assessment by VTE risk in SAVE-ONCO. *Blood.* 2011. ASH Annual Meeting Program and Proceedings.
 52. Levine M., Hirsh J., Gent M. et al. Double-blind randomized trial of a very-low-dose warfarin for prevention of thromboembolism in stage IV breast cancer. *Lancet.* 1994;343:886–9.
 53. Khorana A.A., Soff G.A., Kakkar A.K., Vadhan-Raj S. et al. Rivaroxaban for Thromboprophylaxis in High-Risk Ambulatory Patients with Cancer. *N Engl J Med.* 2019;380:720-8. doi: 10.1056/NEJMoa1814630.
 54. Levine M.N., Gu C., Liebman H.A. et al. A randomized phase II trial of apixaban for the prevention of thromboembolism in patients with metastatic cancer. *J Thromb Haemost.* 2012 May;10(5):807-14. doi: 10.1111/j.1538-7836.2012.04693.x.
 55. Carrier M., Abou-Nassar K., Mallick R. et al. Apixaban to Prevent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer. *N Engl J Med.* 2019;380:711-9. doi: 10.1056/NEJMoa1814468.
 56. Schulman S., Kearon C. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost.* 2005;3:692-4.
 57. Lyman G.H., Culakova E., Poniewierski M.S., Kuderer N.M. Morbidity, mortality and costs associated with venous thromboembolism in hospitalized patients with cancer. *Thromb Res.* 2018;164:Suppl 1:S112-S118.
 58. Elting L.S., Escalante C.P., Cooksley C. et al. Outcomes and cost of deep venous thrombosis among patients with cancer. *Arch Intern Med.* 2004;164:1653-61.
 59. Prandoni P., Lensing A.W., Piccioli A. et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood.* 2002;100:3484-8.
 60. Agnelli G. Direct Oral Anticoagulants for Thromboprophylaxis in Ambulatory Patients with Cancer. *N Engl J Med.* 2019;380:781-3.

Поступила / Received 09.04.2019

DOI: <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2019-1-25-35>

КЛИНИЧЕСКИЕ ИСХОДЫ ЭНДОВАСКУЛЯРНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ С КРИТИЧЕСКОЙ ИШЕМИЕЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

И.А. Бондарь

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 630091, Россия, г. Новосибирск, Красный пр-т, д. 52

Информация об авторе:

Бондарь Ирина Аркадьевна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой эндокринологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; главный эндокринолог Сибирского федерального округа; тел./факс: +7 (3832) 22-32-04; e-mail: bondaria@oblmed.nsk.ru

Резюме

В статье рассмотрены особенности поражения сосудов нижних конечностей у больных сахарным диабетом (СД), современные методы диагностики критической ишемии нижних конечностей (КИНК), показания к проведению эндоваскулярных вмешательств, проанализированы клинические исходы чрескожной транслюминальной баллонной ангиопластики у больных СД. Отмечена высокая эффективность эндоваскулярных операций при КИНК у больных СД. Рассмотрены вопросы профилактики КИНК и терапии заболеваний сосудов нижних конечностей при СД.

Ключевые слова: критическая ишемия нижних конечностей, сахарный диабет, эндоваскулярные операции, чрескожная баллонная транслюминальная ангиопластика

Для цитирования: Бондарь И.А. Клинические исходы эндоваскулярных вмешательств у больных сахарным диабетом с критической ишемией нижних конечностей. *Атеротромбоз*. 2019;1:25-35. DOI: <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2019-1-25-35>

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

CLINICAL OUTCOMES OF ENDOVASCULAR INTERVENTIONS IN DIABETIC PATIENTS WITH CRITICAL LOWER LIMB ISCHEMIA

Irina A. Bondar

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Novosibirsk State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation: 630091, Russia, Novosibirsk, Krasny Prospect, 52

Author credentials:

Bondar Irina Arkadyevna – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Chair for Endocrinology Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Novosibirsk State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Chief Endocrinologist of the Siberian Federal District; Tel./Fax: +7 (3832) 22-32-04; e-mail: bondaria@oblmed.nsk.ru

Abstract

The article describes the features of lower limb vessel lesions in patients with diabetes, modern methods for diagnosing critical lower limb ischemia (CLLI), indications for endovascular interventions, and reviews the clinical outcomes of percutaneous transluminal balloon angioplasty in patients with diabetes. The authors emphasized high efficacy of endovascular operations in CLI in patients with diabetes. The issues of the prevention of CLLI and the treatment of the lower limb vascular diseases in diabetes are discussed.

Keywords: critical lower limb ischemia, diabetes mellitus, endovascular surgery, percutaneous transluminalballoon angioplasty

For citing: Bondar I.A. Clinical outcomes of endovascular interventions in diabetic patients with criticallowerlimb ischemia. *Atherothrombosis*. 2019;1:25-35. DOI: <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2019-1-25-35>

Conflict of interest: The author declare no conflict of inter

По прогнозам Всемирной организации здравоохранения в ближайшие годы частота встречаемости критической ишемии нижних конечностей (КИНК) возрастет до 5–7%, что связано как с ростом заболеваемости сахарным диабетом (СД), так и с увеличением продолжительности жизни. Согласно данным Федерального регистра сахарного диабета в 2016 г. распространенность синдрома диабетической стопы (СДС) в РФ составляла при СД 1 типа 4,7%, при СД 2 типа – 1,9%, с выраженными межрегиональными различиями от 0,15 до 19,9% при СД 1 типа и от 0,07 до 10,3% при СД 2 типа. Причем нейроишемическая и ишемическая форма СДС при СД 1 типа регистрировались у 28,3% и 12,2%, при СД 2 типа – у 32,4% и 18,5% больных соответственно [1]. Таким образом, при развитии СДС у 40% больных СД 1 типа и более чем у 50% больных СД 2 типа имеет место поражение артерий нижних конечностей с развитием КИНК, формированием гангрены, трофических и гнойно-некротических изменений в мягких тканях стопы. КИНК имеет неблагоприятный прогноз для жизни и может приводить как к потере конечности в результате ампутации, так и к смерти больного. Причем при отсутствии специализированной медицинской помощи при КИНК и СД в течение 12 мес. значительно увеличивается как смертность, так и частота высоких ампутаций (на 54% и 46% соответственно) [2]. В то же время восстановление кровотока при КИНК способствует снижению частоты малых и высоких ампутаций нижних конечностей в результате заживления язвенных дефектов стопы и повышает выживаемость больных СД. Только улучшение периферического кровотока создает условия для выполнения ограниченных некрэктоми и экономных резекций в пределах стопы или голени и способно сохранить опорную функцию ноги.

Разработка и внедрение эндоваскулярных технологий для восстановления кровотока

при нейроишемической и ишемической формах СДС значительно повысили эффективность лечения этой категории больных, однако, несмотря на успехи эндоваскулярной хирургии, не всегда удается добиться восстановления проходимости сосудов при КИНК у больных СД. Это связано с особенностями поражения сосудов нижних конечностей при СД, трудностями диагностики КИНК при СД, техническими трудностями и адекватностью выбранного хирургического метода лечения.

Особенности поражения сосудов нижних конечностей при СД. Морфологически атеросклеротические изменения сосудистой системы нижних конечностей у больных СД и без СД схожи, однако при СД имеется ряд особенностей [3–5]: мультисегментарный, симметричный и диффузный характер изменений сосудов крупного, среднего и мелкого калибра; преобладает дистальный тип атеросклеротического поражения с вовлечением берцовых артерий и артерий стопы; часто имеется медиакальциноз (склероз Менкеберга – склероз средней оболочки артерии на фоне ее утолщения и склероза) подколенной и берцовых артерий, являющийся следствием вегетативной neuropathии или хронической болезни почек (ХБП); преобладают протяженные артериальные окклюзии над стенозами; неудовлетворительный коллатеральный кровоток на стопе вследствие подавленного ангиогенеза и процесса новообразования коллатеральных сосудов. При этом атеросклеротический процесс характеризуется ранним началом, быстрым прогрессированием, отсутствием гендерных различий, высокой постампутационной смертностью. Если при атеросклерозе кальцификации подвергается интима сосуда, что ассоциировано с гиперлипидемией и воспалением, и стенка сосуда не теряет эластичность, то при склерозе Менкеберга, который имеет иной патогенез поражения, сосудистая стенка становится ригидной, теряет свою эластичность,

что создает трудности для инфляции баллона в ходе ангиопластики [4].

Согласно Международному консенсусу по диабетической стопе 2011 г. для КИНК характерен один из двух критериев: 1) постоянная боль в покое, требующая регулярного приема анальгетиков в течение 2 нед. и более и/или 2) трофическая язва или гангрена пальцев или стопы, возникшие на фоне хронической артериальной недостаточности [6]. Для больных с СД характерна поздняя или недостаточная диагностика КИНК и позднее обращение за медицинской помощью – уже при развитии гангрены или трофической язвы. Причиной этого является диабетическая нейропатия, при которой больные теряют болевую чувствительность и перестают чувствовать боль, нет синдрома перемежающейся хромоты. Вместе с тем поздняя диагностика КИНК является одной из причин неудовлетворительных исходов реваскуляризации. Следовательно, всем пациентам с длительным течением СД и периферической нейропатией необходимо своевременно исключать заболевание артерий нижних конечностей (ЗАНК) при врачебном осмотре и с помощью инструментальных методов обследования.

Инструментальные методы диагностики КИНК. Больным с СД рекомендуется проводить ультразвуковую доплерографию и доплерометрию с подсчетом лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) (соотношение систолического АД в артериях стопы и систолического АД в плечевой артерии), а также измерение пальцевого систолического давления и пальце-плечевого индекса (ППИ). Снижение ЛПИ ниже порогового значения 0,9, снижение ППИ ниже значения 0,75 означает наличие ЗАНК. КИНК определяется при систолическом давлении в артериях голени ниже 50–70 мм рт. ст., на уровне пальца – ниже 30–50 мм рт. ст. [3]. Однако при окклюзии тыльной артерии стопы (ТАС) и задней большеберцовой артерии (ЗББА) ЛПИ нельзя измерить, а при кальцинозе артерий данный

индекс недостоверен. Более информативным методом исследования является ультразвуковое дуплексное сканирование артерий нижних конечностей (УЗДС), которое определяет уровень, протяженность, характер окклюзии. От точности диагностики поражения сосудов при УЗДС во многом зависит успешность реваскуляризации. УЗДС можно проводить как до, так и после операции реваскуляризации артерий нижних конечностей у большинства пациентов с СД без дополнительного применения других методов исследования.

Для оценки тяжести ишемии, степени нарушения микроциркуляции используются транскутанная оксиметрия, измерение перфузионного давления кожи. Эти методы позволяют оценить тяжесть ишемии, могут быть использованы для прогноза заживления язв, исходов реваскуляризации, определения уровня ампутации конечности. При неэффективности или невозможности применения неинвазивных методов визуализации больным перед реваскуляризацией выполняют рентгеноконтрастную ангиографию (РКАГ). Преимущества: возможность быстрого получения оптимального изображения артериального русла от аорты до стопы. Ограничения: инвазивность, риск контраст-индуцированной нефропатии и лучевая нагрузка, риск послеоперационных осложнений и летальности у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), невозможность оценки сосудистой стенки и функциональных параметров кровотока, неудовлетворительное контрастирование артерий дистальнее места окклюзии, невозможность многократного применения. Предпочтительно применение диагностической РКАГ в качестве первого этапа эндоваскулярного вмешательства [3]. При КИНК перед реваскуляризацией возможно выполнение магнитно-резонансной ангиографии (МРА). Преимуществами метода являются возможность быстрого получения оптимального изображения артериального русла от аорты

до стопы, при этом кальциноз артериальной стенки не влияет на число артефактов МР-изображения; низкий риск нефротоксичности и отсутствие лучевой нагрузки. Однако данный метод не применяется у больных с водителями ритма, нейростимуляторами, внутримозговыми шунтами, кохлеарными имплантатами и у больных с клаустрофобией. Недостатками МРА являются высокая стоимость исследования, невозможность многократного применения. Мультиспиральная компьютерная ангиография также может применяться при КИНК перед реваскуляризацией. Достоинством метода является получение оптимального изображения артериального русла от аорты до стопы с оценкой характера внутрисосудистых образований, однако кальцинированные артерии голени и стоп видны плохо, кроме этого, есть риск развития контраст-индуцированной нефропатии и большая лучевая нагрузка. Новым методом является флуоресцентная ангиография (ФАГ) с индоцианином зеленым, которая может оценить перфузию мягких тканей стопы на большой площади, определить жизнеспособность тканей стопы в ходе хирургического лечения и в исходе реваскуляризации конечности [3]. Таким образом, существует достаточно инвазивных и неинвазивных методов диагностики при КИНК при СД, каждый из которых имеет свои преимущества и недостатки.

Показания и противопоказания для выполнения эндоваскулярной реваскуляризации при КИНК. Только реваскуляризация позволяет при СД сохранить конечность и ее функциональность. В работе М.Н. Кудыкина и соавт. [7] показано, что первичная ампутация при КИНК у больных СД не приводит к увеличению продолжительности жизни, но вторично выполненная ампутация (после неудавшихся попыток реваскуляризации, при тромбозе шунта, повторной окклюзии с развитием гангрены) ведет к увеличению продолжительности жизни и снижению уровня и объема ампутации.

При КИНК применяют эндоваскулярную или хирургическую реваскуляризацию конечности, гибридные операции. Чрескожная транслюминальная баллонная ангиопластика (ЧТБА) является основным методом лечения КИНК при СД и относится к категории среднего хирургического риска (1–5%) [4]. Предпочтительность ЧТБА при СД обусловлена особенностями сосудистого поражения артериального русла (диффузный дистальный характер поражений с вовлечением артерий стопы), частыми сопутствующими осложнениями/заболеваниями и высоким риском неблагоприятных исходов хирургических вмешательств. Малая травматичность ЧТБА делает эндоваскулярные операции более привлекательными для больных СД, чем операции шунтирования. Показания и противопоказания к проведению ЧТБА определяются степенью и протяженностью поражения сосудистого русла, тяжестью поражений сосудов сердца, тяжестью сопутствующей ХБП, а также размером гангрены или гнойно-воспалительного процесса при КИНК. При подготовке к ангиохирургическому вмешательству любого объема необходимо тщательно контролировать состояние почек. СКФ оценивается накануне и через сутки после вмешательства. В качестве подготовки для снижения риска контраст-индуцированной нефропатии рекомендовано внутривенное капельное введение физиологического раствора объемом 500–1000 мл накануне реваскуляризации и после ее проведения [3]. У всех больных СД и КИНК следует определять срочность проведения операции на конечностях, предикторы операционного риска, оценивать необходимость проведения коронарографии и реваскуляризации миокарда. Предикторами высокого риска при реваскуляризации при КИНК и СД являются: инфаркт миокарда в последние 4 нед., нестабильная стенокардия или признаки ишемии миокарда на ЭКГ, стенокардия ФК III и IV, декомпенсированная сердечная недостаточность, тяжелый

клапанный порок сердца, жизнеугрожающие желудочковые нарушения ритма сердца. Пациенты с высоким риском при проведении ЧТБА нуждаются в оптимизации консервативного лечения, проведении экстренной ангиографии коронарных артерий с реваскуляризацией миокарда до выполнения ЧТБА.

К особенностям эндоваскулярного лечения у больных СД при КИНК относят: недостаточный коллатеральный кровоток вследствие подавленного процесса новообразования коллатеральных сосудов в ответ на ишемию; менее долгосрочный клинический успех реваскуляризации по сравнению с больными без СД с КИНК. Даже окклюзия одной артерии голени из-за отсутствия коллатералей у больных СД может сопровождаться развитием локальной ишемии и приводить к развитию трофических изменений мягких тканей стопы. А разрешение ишемии конечности при СД возможно при восстановлении прямого артериального кровотока к стопе по ПББА (при гангрене пальцев) или ЗББА (дефект пяточной области). В связи с низкой проходимостью сосудов при СД и частых рецидивов КИНК больные с СД нуждаются в повторных эндоваскулярных вмешательствах и постоянном динамическом наблюдении.

Исходы эндоваскулярных операций при КИНК у больных СД. Реваскуляризация при использовании эндоскопических операций позволяет значительно улучшить результаты лечения больных с КИНК при СД. Оценка эффективности ЧТБА проводится обычно ретроспективно, оцениваются такие показатели, как первичная проходимость сосудов, технический успех, реокклюзии, повторные эндоваскулярные вмешательства, снижение частоты малых и больших ампутаций, сохранение опорной функции конечности, летальность в динамике наблюдения.

R. Ferraresi et al. [8] изучали эффективность ЧТБА у 101 больного с СД при 107 случаях развития КИНК (33 имели ишемию по классификации

Резерфорда 5 степени и 74 – 6 степени). При длительности наблюдения $2,9 \pm 1,4$ года конечности были сохранены в 93% случаев. Чрескожное напряжение кислорода значительно увеличилось через 1 мес. ($18,1 \pm 11,2$ до $39,6 \pm 15,1$; $p < 0,05$). Повторный стеноз был выявлен в 42% случаев в течение года, 9 пациентов (9%) умерли из-за заболеваний, не связанных с поражением артерий ног. Большинство авторов демонстрирует технический успех эндоваскулярного вмешательства до 90%, при низкой проходимости сосудов – до 50–55%, со снижением проходимости сосудов через год – до 40–44%, высокую частоту реокклюзии, особенно при терминальной стадии ХБП. В метаанализе 30 исследований в период с 1990 по 2006 г. [9], которые оценивали исходы шунтирующих операций и эндоваскулярных вмешательств на дистальных отделах нижних конечностей по критериям выживаемости, частоты проходимости сосудов и количеству спасенных конечностей, показано, что шунтирующие операции (реконструкция подколенно-бедренного сегмента) отличались от ЧТБА лучшей первичной и вторичной проходимостью, но частота сохранения конечности была одинаковой при использовании ЧТБА и шунтирования. Результаты этого метаанализа приведены в *таблице*.

Несоответствие между уровнями артериальной проходимости и хорошими результатами по сохранению конечностей объясняется как неточностями заключений УЗДГ, ЛПИ, рентгеноконтрастной ангиографии, так и действием локальных факторов, активацией ангиогенеза с восстановлением коллатерального кровотока. Кроме этого, необходимо учесть, что при большом объеме поражения эндоваскулярные вмешательства можно разделить на этапы (этажи) восстановления кровотока, а при повторных ЧТБА сохраняются нативные артерии после предыдущей операции, что дает отличную возможность для вмешательства.

В первом мультицентровом рандомизированном исследовании BASIL [10], которое

ТАБЛИЦА. Результаты метаанализа ЧТБА и подколенно-берцового шунтирования (по Romiti M. et al. [9])
TABLE. The results of the metaanalysis of CTBA and popliteal-to-tibial bypass (by Romiti M. et al. [9])

РЕЗУЛЬТАТЫ	1 МЕС.	6 МЕС.	1 ГОД	2 ГОДА	3 ГОДА
ЧТБА – перв. проходимость	77,4 ± 4,1	65,0 ± 7,0	58,1 ± 4,6	51,3 ± 6,6	48,6 ± 8,0
Шунтирование – перв. проходимость	93,3 ± 1,1	85,8 ± 2,1	81,5 ± 2,0	76,8 ± 2,3	72,3 ± 2,7
P	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
ЧТБА – втор. проходимость	83,3 ± 1,4	73,8 ± 7,1	68,2 ± 5,9	63,5 ± 8,1	62,9 ± 11,0
Шунтирование – втор. проходимость	94,9 ± 1,0	89,3 ± 1,6	85,9 ± 1,9	81,6 ± 2,3	76,7 ± 2,9
P	<0,05	<0,05	<0,05		
ЧТБА – сохранение конечности	93,4 ± 2,3	88,2 ± 4,4	86,0 ± 2,7	83,8 ± 3,3	82,4 ± 3,4
Шунтирование – сохранение конечности	95,1 ± 1,2	90,9 ± 1,9	88,5 ± 2,2	85,2 ± 2,5	82,3 ± 3,0
ЧТБА – выживаемость	98,3 ± 0,7	92,3 ± 5,5	87,0 ± 2,1	74,3 ± 3,7	68,4 ± 5,5
Шунтирование (не анализировалось)	NA	NA	NA	NA	NA

продолжалось 5,5 года, было показано, что исходы по частоте ампутаций конечностей и качеству жизни при шунтирующих операциях не отличались от таковых при ЧТБА, однако расходы при шунтирующих операциях были на 1/3 выше, чем при проведении эндоваскулярных вмешательств. В исследовании [11] сравнивались ЧТБА и шунтирующие реваскуляризирующие операции у 86 больных, которых наблюдали в течение 3 лет. Авторы показали достоверное снижение частоты ампутаций конечностей при выполнении ЧТБА по сравнению с шунтирующими операциями (9,1% и 26,2%) при значительном увеличении количества повторных эндоваскулярных вмешательств.

По результатам, представленным E. Faglia. et al. [12, 13] и L. Uccioli. et al. [14], частота рецидива КИНК после ЧТБА была небольшой (6,4%, 7,3%, 9,6%), что объясняется низкой частотой диализных пациентов в группах (3,7%, 6,0% и 12,8% соответственно). Напротив, в недавно опубликованной работе, целью которой было установление частоты клинических рецидивов КИНК с ишемической гангреной / язвой стопы при СД

после выполнения ЧТБА [15], было показано, что в повторном проведении ЧТБА нуждались 24,3% больных при рецидивировании КИНК, а среднее время до повторной ЧТБА составляло $3,5 \pm 0,64$ мес. (наблюдали 304 больных с СД после ЧТБА в течение $12,5 \pm 6,6$ мес., 31,4% больных были на программном гемодиализе). Группа больных с повторной реваскуляризацией имела достоверно более низкую скорость заживления раны, более высокую частоту рецидива язвенно-некротического дефекта, высокую частоту ампутаций и смерти (33,3% против 7,9%, $p = 0,002$). Диализ и нарушение гликемического контроля были независимыми предикторами рецидива КИНК после эндоваскулярного лечения [15]. Больные с терминальной стадией ХБП, получающие заместительную терапию программным гемодиализом, имеют высокую частоту развития КИНК, причем особенности поражения сосудов (медиакальциноз, диффузное поражение) и проведение сеансов гемодиализа способствуют худшим результатам реваскуляризации при ЧТБА. Н.Л. Аюбовой и соавт. [5] проведен анализ отдаленных результатов

ЧТБА и клинических исходов при СД и ХБП. Сравнивались результаты лечения 48 больных, имеющих СКФ > 60 мл/мин/1,73 м² и 46 пациентов с СКФ < 60 мл/мин/1,73 м². Выявлено, что у больных при СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² первичная проходимость сосудов была значительно меньше (лишь 39%), а количество повторных эндоваскулярных вмешательств – значительно больше, чем в группе больных при СКФ > 60 мл/мин/1,73 м². Причем в большинстве случаев развитие реокклюзий целевых сосудов было отмечено в течение первого года наблюдения. Сохранение конечности было достигнуто в 98,2% случаев при СКФ > 60 мл/мин/1,73 м² и в 74% случаев при СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² [5]. После выполнения ЧТБА у больных с ХБП регистрировалась высокая частота рестенозов, что требовало повторных эндоваскулярных вмешательств. По данным М. Nakano et al. [16], проходимость пролеченных артериальных сегментов у пациентов на терапии программным гемодиализом без повторных вмешательств в течение 1, 3 и 5 лет составила 63%, 53% и 48,3% соответственно. Вероятно, нарушение проходимости артерий у больных на гемодиализе после ЧТБА обусловлено выраженным кальцинозом артерий голени, вызванным изменениями фосфорно-кальциевого обмена. Протяженные кальцинированные поражения артерий снижают точность ультразвуковой диагностики окклюдированных изменений, а также приводят к ложно завышенным результатам измерения ЛПИ [17]. Также известно, что процедура гемодиализа сопровождается транзиторной интрадиализной гипотензией [18], которая влияет на исход ЧТБА.

Однако, несмотря на сложность лечения, в литературе достаточно много сообщений об удовлетворительных результатах сохранения конечности у больных с терминальной ХБП [16, 19]. Согласно результатам метаанализа 2012 г. сохранение конечности у пациентов с СДС на терапии программным гемодиализом достигало 70% в течение 1 года [20],

подобные результаты отмечены у других авторов – в 70–74% случаев сохранялась конечность при ХБП [5, 21]. Раннее обращение больного за медицинской помощью, своевременная диагностика и реваскуляризация, адекватная хирургическая обработка являются необходимыми условиями достижения хороших результатов [5]. Многократные реинтервенции при нарушении первичной проходимости и рецидивировании клинических признаков ишемии в большинстве случаев являются оправданными для сохранения конечности, что согласуется с результатами лечения, представленными многими авторами [22]. Причинами ампутаций конечности у больных на программном гемодиализе обычно бывают: позднее обращение, отсутствие специализированных стационаров, обширные поражения мягких тканей стопы, прогрессивное увеличение площади раны, отсутствие разрешения ишемии вследствие технической неудачи ЧТБА, невозможность сохранения опорной функции стопы.

Связь между уровнем гликемии и исходами реваскуляризации коронарных сосудов доказана [23]. S. Singh et al. сообщили [24], что высокий уровень глюкозы в крови (>144 мг/дл) во время ЧТБА был ассоциирован со значительным снижением первичной проходимости и повышенным риском ампутации при КИНК. Исследование М. Meloni et al. [15] также подтверждает, что повышение уровня HbA1c является независимым фактором риска для клинического рецидива КИНК у пациентов с диабетом и язвенно-некротическим процессом на стопе, которым ранее было проведено ЧТБА. Хотя биологические детерминанты рестеноза у пациентов с СД полностью не известны, большинство авторов считает, что адекватный гликемический контроль во время и после процедуры ангиопластики может снизить риск пролиферации интимы сосудов, эндотелиального воспаления и рестеноза [23, 24].

Больные в первые месяцы после реваскуляризации подвержены высокому риску

рестеноза. В этот период следует приложить огромные усилия для достижения заживления ран, оптимизировать фармакотерапию и своевременно оценивать проходимость сосудов. Необходимо лечить гипертонию и дислипидемию, а двойная антитромбоцитарная терапия, по крайней мере в течение 1 мес. после ПТА, является обязательной. Это не только снижает риск рецидива КИНК, но и улучшает выживаемость [25]. В настоящее время усилия направлены на создание новых технических средств для проведения ЧТБА, которые помогли бы в обеспечении долгосрочной проходимости сосудов (совершенствуются баллоны, выпускаются баллоны с лекарственным покрытием, стенты с лекарственными препаратами) [26, 27].

Терапевтические возможности лечения больных с заболеваниями артерий нижних конечностей (ЗАНК) при СД. Клиническое прогрессирование ЗАНК при СД протекает быстрее, чем без СД. Ожирение, курение, длительность СД, предыдущие ССЗ определены как независимые факторы риска ЗАНК [28].

Известно, что физические упражнения эффективны для уменьшения хромоты, увеличения пешеходной дистанции до появления боли [29]. Обычно рекомендуется ходьба не менее 3 раз в неделю по 30–45 мин в течение 12 нед. и более [30]. В клинических исследованиях было доказано, что физические упражнения значительно увеличивают максимальное время и расстояние ходьбы, безболезненное расстояние ходьбы [31]. Отказ от курения очень важен при лечении пациентов с ЗАНК. Эффекты прекращения курения были изучены у 343 больных с перемежающейся хромотой [32]. Через 10 лет ИМ зарегистрирован у 11% некурящих и у 53% курящих; смертность от ССЗ – у 6% и 43%, 10-летняя выживаемость составила 82% и 46% среди некурящих и курящих соответственно [32]. Лечение сопутствующих заболеваний, таких как СД, высокое АД и дислипидемия, оказывает большое влияние на клиническое

прогрессирование ЗАНК. Рекомендовано достижение индивидуальных целей по компенсации СД, однако ни в одном из контролируемых исследований не было прямой оценки влияния снижения уровня глюкозы на течение ЗАНК при СД. Целью терапии артериальной гипертензии является достижение АД 140/90–120/80 мм рт. ст., показаны преимущества ингибиторов АПФ при ЗАНК, однако нет контролирующих исследований по оценке влияния эффективной гипотензивной терапии на течение ЗАНК. Тем не менее гипертонию следует контролировать у больных с СД, чтобы снизить заболеваемость ССЗ [33]. Для регуляции дислипидемии рекомендуется назначение статинов, которые могут сочетаться с фибратами [30]. Гиполипидемическая терапия снижает прогрессирование ЗАНК, помогает облегчить симптомы и увеличивает общее время ходьбы и безболезненное расстояние ходьбы [34].

Сегодня нет убедительных доказательств влияния дезагрегантов на течение ЗАНК, однако в одном из последних обзоров отмечено, что у больных с ЗАНК снизилась смертность при лечении дезагрегантами по сравнению с больными, получавшими плацебо [35]. Обычно больным с СД и ЗАНК рекомендуют аспирин в дозе 75 мг/сут, при его непереносимости – клопидогрел [29, 30]. Исследование эффективности клопидогрела по сравнению с аспирином у пациентов с риском развития ишемических событий (CAPRIE) показало, что клопидогрел в дозе 75 мг/сут имел преимущество перед аспирином в дозе 325 мг/сут в профилактике инсульта, ИМ и ЗАНК у больных с недавним инсультом, ИМ или ЗАНК [36]. Цилостазол – ингибитор фосфодиэстеразы, препятствует агрегации тромбоцитов, проявляет сосудорасширяющее действие и уменьшает дислипидемию. Сообщалось, что лечение цилостазолом в течение 24 нед. улучшало ходьбу без хромоты на 54% по сравнению с группой плацебо или группой, которой вводили пентоксифиллин

[37]. В метаанализе введение 200 мг/сут цилостазола в течение 12–24 нед. увеличивало максимальную дистанцию ходьбы без хромоты на 50 или 67% [38]. Однако если симптомы ЗАНК нарастают, несмотря на терапевтическое лечение, следует своевременно рассмотреть вопрос о ЧТБА до развития некроза и язвы на стопе.

Таким образом, для улучшения прогноза в отношении пациентов с СД и КИНК после восстановления кровотока с использованием ЧТБА необходимо динамическое наблюдение, при возникновении рецидива КИНК – проведение повторных эндоваскулярных вмешательств.

Динамическое наблюдение, включающее клиническое обследование, оценку парциального напряжения кислорода, УЗДС, а также агрессивная медикаментозная терапия эффективны не только в отношении снижения риска рецидива КИНК, но и значительно снижают вероятность острых сердечно-сосудистых событий. Таким образом, несмотря на технические трудности выполнения ЧТБА у больных СД при КИНК, эндоваскулярное вмешательство позволяет избежать высокой ампутации и повышает выживаемость больных СД.



ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Галстян Г.Р., Викулова О.К., Исаков М.А., Железнякова А.В., Серков А.А., Егорова Д.Н. и др. Эпидемиология синдрома диабетической стопы и ампутаций нижних конечностей в Российской Федерации по данным Федерального регистра больных сахарным диабетом 2013–2016 гг. *Сахарный диабет*. 2018;21 (3):170–7. [Galstyan G.R., Vikulova O.K., Isakov M.A., Zheleznyakova A.V., Serkov A.A., Egorova D.N. et al. Epidemiology of diabetic foot syndrome and lower limb amputations in the Russian Federation according to the Federal Register of Diabetes Patients in 2013–2016. *Sakharny Diabet*. 2018;21 (3):170–7.] (In Russ).
2. Lepäntalo M., Mätzke S. Outcome of unreconstructed chronic critical leg ischaemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 1996;11 (2):153–7.
3. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. Дедова И.И., Шестаковой М.В., Майорова А.Ю. 8-й выпуск. *Сахарный диабет*. 2017;20 (15):1–112. [Algorithms for specialized medical care for patients with diabetes. Under the editorship of Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. 8th edition. *Sakharny Diabet*. 2017;20 (15):1–112.]
4. Бондаренко О.Н., Галстян Г.Р., Дедов И.И. Особенности клинического течения критической ишемии нижних конечностей и роль эндоваскулярной реваскуляризации у больных сахарным диабетом. *Сахарный диабет*. 2015;18 (3):57–69. [Bondarenko, O.N., Galstyan, G. R., Dedov, I.I. Features of the clinical course of critical ischemia of the lower extremities and the role of endovascular revascularization in patients with diabetes mellitus. *Diabetes*. 2015; 18 (3): 57–69.] (In Russ)
5. Аюбова Н.Л., Бондаренко О.Н., Галстян Г.Р., Манченко О.В., Дедов И.И. Особенности поражения артерий нижних конечностей и клинические исходы эндоваскулярных вмешательств у больных сахарным диабетом с критической ишемией нижних конечностей и хронической болезнью почек. *Сахарный диабет*. 2013;4:85–94. [Ayubova N.L., Bondarenko O.N., Galstyan G.R., Manchenko O.V., Dedov I.I. Features of lower extremity arterial lesions and clinical outcomes of endovascular interventions in diabetic patients with critical lower limb ischemia and chronic kidney disease. *Sakharny Diabet*. 2013;4:85–94.] (In Russ).
6. Schaper N.C., Andros G., Apelqvist J., Bakker K., Lammer J., Lepäntalo M. et al. Diagnosis and treatment of peripheral arterial disease in diabetic patients with a foot ulcer. A progress report of the International Working Group on the Diabetic Foot. *Diabetes Metab Res Rev*. 2012;28 (Suppl 1):218–24.
7. Кудыкин М.Н., Дерябин Р.А., Васягин А.Н., Бесчастнов В.В., Рябков М.Г., Шейко Г.Е. и др. Выживаемость при выполнении первичных и вторичных ампутаций у больных с критической ишемией нижних конечностей. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2017;23 (2):126–9. [Kudykin M.N., Deryabin R.A., Vasyagin A.N., Beschastnov V.V., Ryabkov M.G., Sheyko G.E. et al. Survival of patients with primary and second-

- ary amputations for critical lower limb ischaemia. *Angiologiya i Sosudistaya Khirurgiya*. 2017;23 (2):126–9.] (In Russ).
8. Ferraresi R., Centola M., Ferlini M., Da Ros R., Caravaggi C., Assaloni R. et al. Long-term outcomes after angioplasty of isolated, below-the-knee arteries in diabetic patients with critical limb ischaemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2009;37 (3):336–42.
 9. Romiti M., Albers M., Brochado-Neto F.C., Durazzo A.E., Pereira C.A., De Luccia N. Meta-analysis of infrapopliteal angioplasty for chronic critical limb ischemia. *J Vasc Med Biol*. 2008;47 (5):975–81.
 10. Adam D.J., Beard J.D., Cleveland T., Bell J., Bradbury A.W., Forbes J.F. et al. BASIL trial participants. Bypass versus angioplasty in severe ischaemia of the leg (BASIL): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366 (9501):1925–34.
 11. Поляnceв А.А., Мозговой П.В., Фролов Д.В., Линченко Д.В., Скобелдина Т.А., Ованенко В.С. и др. Преимущества рентгенохирургических вмешательств у больных с нейроишемической формой диабетической стопы в отдаленном периоде. *Эндоваскулярная хирургия*. 2019;6 (1):27–34. [Polyantsev A.A., Mozgovoy P.V., Frolov D.V., Linchenko D.V., Skobeldina T.A., Ovanenko V.S. et al. Advantages of X-ray surgical interventions in patients with neuroischemic diabetic foot in the long-term period. *Endovaskulnaya Khirurgiya*. 2019;6 (1):27–34.] (In Russ).
 12. Faglia E., Mantero M., Caminiti M., Caravaggi C., De Giglio R., Pritelli C. et al. Extensive use of peripheral angioplasty, particularly infrapopliteal, in the treatment of ischaemic diabetic foot ulcers: clinical results of a multicentric study of 221 consecutive diabetic subjects. *Intern Med*. 2002;252 (3):225–32.
 13. Faglia E., Clerici G., Clerissi J., Gabrielli L., Losa S., Mantero M. et al. Long term prognosis of diabetic patients with critical limb ischemia: a population based cohort study. *Diabetes Care*. 2009;32 (5):822–27.
 14. Uccioli L., Gandini R., Giurato L., Fabiano S., Pampana E., Spallone V. et al. Long-term outcomes of diabetic patients with critical limb ischemia followed in a tertiary referral diabetic foot clinic. *Diabetes Care*. 2010;33 (5):977–82.
 15. Meloni M., Izzo V., Giurato L., Del Giudice C., Da Ros V., Cervelli V. et al. Recurrence of critical limb ischemia after endovascular intervention in patients with diabetic foot ulcers. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2018;7 (6):171–6.
 16. Nakano M., Hirano K., Iida O., Soga Y., Kawasaki D., Suzuki K. et al. Prognosis of critical limb ischemia in hemodialysis patients after isolated infrapopliteal balloon angioplasty: results from the Japan below-the-knee artery treatment (J-BEAT) registry. *J Endovasc Ther*. 2013;20 (1):113–24.
 17. Бондаренко О.Н., Аюбова Н.Л., Галстян Г.Р., Дедов И.И. Дооперационная визуализация периферических артерий с применением ультразвукового дуплексного сканирования у пациентов с сахарным диабетом и критической ишемией нижних конечностей. *Сахарный диабет*. 2013; (2):52–61. [Bondarenko O.N., Ayubova N.L., Galstyan G.R., Dedov I.I. Preoperative visualization of peripheral arteries using ultrasound duplex scanning in diabetic patients with critical lower limb ischemia. *Sakharny Diabet*. 2013; (2):52–61.] (In Russ).
 18. Бублик Е.В., Галстян Г.Р., Мельниченко Г.А., Сафонов В.В., Шутов Е.В., Филипцев П.Я. Поражения нижних конечностей у больных сахарным диабетом с терминальной стадией хронической почечной недостаточности, получающих заместительную почечную терапию. *Сахарный диабет*. 2008;2:32–39. [Bublik E.V., Galstyan G.R., Melnichenko G.A., Safonov V.V., Shutov E.V., Filiptsev P.Ya. Lesions of the lower extremities in patients with diabetes mellitus with end-stage chronic renal failure, receiving renal replacement therapy. *Diabetes*. 2008; 2: 32–39.] (In Russ)
 19. Albers M., Romiti M., De Luccia N., Brochado-Neto F.C., Nishimoto I., Pereira C.A. An updated meta-analysis of infrainguinal arterial reconstruction in patients with end-stage renal disease. *J Vasc Surg*. 2007;45 (3):536–42.
 20. Hinchliffe R.J., Andros G., Apelqvist J., Bakker K., Fiedrichs S., Lammer J. et al. A systematic review of the effectiveness of revascularization of the ulcerated foot in patients with diabetes and peripheral arterial disease. *Diabetes Metab Res Rev*. 2012;28 (Suppl 1):179–217.
 21. Lepäntalo M., Fiengo L., Biancari F. Peripheral arterial disease in diabetic patients with renal insufficiency: a review. *Diabetes Metab Res Rev*. 2012;28 (Suppl 1):40–5.
 22. Dick F., Diehm N., Galimanis A., Husmann M., Schmidli J., Baumgartner I. Surgical or endovascular revascularization in patients with critical limb ischemia: influence of diabetes mellitus on clinical outcome. *J Vasc Surg*. 2007;45 (4):751–61.

23. Ueda H., Mitsusada N., Harimoto K., Miyawaki M., Yasuga Y., Hiraoka H. Glycosylated hemoglobin is a predictor of major adverse cardiac events after drug-eluting stent implantation in patients with diabetes mellitus. *Cardiology*. 2010;116 (1):51–57.
24. Singh S., Armstrong E.J., Sherif W., Alvandi B., Westin G.G., Singh G.D. et al. Association of elevated fasting glucose with lower patency and increased major adverse limb events among patients with diabetes undergoing infrapopliteal balloon angioplasty. *Vasc Med*. 2014;19 (4):307–14.
25. De Martino R.R., Eldrup-Jorgensen J., Nolan B.W., Stone D.H., Adams J., Bertges D.J. et al. Perioperative management with antiplatelet and statin medication is associated with reduced mortality following vascular surgery. *J Vasc Surg*. 2014;59 (6):1615–21.
26. Ferraresi R., Centola M., Biondi-Zoccai G. Advances in below-the-knee drug-eluting balloons. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2012;53 (2):205–13.
27. Graziani L., Piaggese A. Indications and clinical outcomes for below knee endovascular therapy: review article. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2010;75 (3):433–43.
28. Rhee S.Y., Guan H., Liu Z.M., Cheng S.W., Waspadji S., Palmes P. et al. PAD-SEARCH Study Group. Multi-country study on the prevalence and clinical features of peripheral arterial disease in Asian type 2 diabetes patients at high risk of atherosclerosis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2007;76:82–92.
29. European Stroke Organisation; Tendera M., Aboyans V., Bartelink M.L., Baumgartner I., Clément D., Collet J.P. et al.; ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: Document covering atherosclerotic disease of extra-cranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: the Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2011;32 (22):2851–906.
30. Rooke T.W., Hirsch A.T., Misra S., Sidawy A.N., Beckman J.A., Findeiss L. et al. American College of Cardiology Foundation Task Force; American Heart Association Task Force. Management of patients with peripheral artery disease (compilation of 2005 and 2011 ACCF/AHA Guideline Recommendations): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:1555–70.
31. Lane R., Ellis B., Watson L., Leng G.C. Exercise for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;7: CD000990.
32. Jonason T., Bergstrom R. Cessation of smoking in patients with intermittent claudication. Effects on the risk of peripheral vascular complications, myocardial infarction and mortality. *Acta Med Scand*. 1987;221 (3):253–60.
33. Norgren L., Hiatt W.R., Dormandy J.A., Nehler M.R., Harris K.A., Fowkes F.G., TASC II Working Group. Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II). *J Vasc Surg*. 2007;45 (Suppl S):5–67.
34. Aung P.P., Maxwell H.G., Jepson R.G., Price J.F., Leng G.C. Lipid-lowering for peripheral arterial disease of the lower limb. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;4: CD000123.
35. Wong P.F., Chong L.Y., Mikhailidis D.P., Robless P., Stansby G. Antiplatelet agents for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;11: CD001272.
36. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet*. 1996;348:1329–1339.
37. Dawson D.L., Cutler B.S., Hiatt W.R., Hobson R.W., 2nd, Martin J.D., Bortey E.B. et al. A comparison of cilostazol and pentoxifylline for treating intermittent claudication. *Am J Med*. 2000;109 (7):523–30.
38. Thompson P.D., Zimet R., Forbes W.P., Zhang P. Meta-analysis of results from eight randomized, placebo-controlled trials on the effect of cilostazol on patients with intermittent claudication. *Am J Cardiol*. 2002;90 (12):1314–9.

Поступила / Received 07.05.2019

В журнале Атеротромбоз №2, 2018 в комментарии главного редактора на стр. 24 была допущена техническая ошибка: текст «Заключение» не относится к данной статье.

К ВОПРОСУ О БЕЗОПАСНОСТИ РИВАРОКСАБАНА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ТРОМБОЗА ГЛУБОКИХ ВЕН НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ У ПАЦИЕНТОВ С СОПУТСТВУЮЩИМИ ПОРАЖЕНИЯМИ ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ

Э.А. Щеглов^{1, 2}, Н.Н. Алонцева², П.С. Гуляева¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Петрозаводский государственный университет»: 185910, Россия, Республика Карелия, г. Петрозаводск, просп. Ленина, д. 33

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Республики Карелия «Больница скорой медицинской помощи»: 185031, Россия, Республика Карелия, г. Петрозаводск, ул. Кирова, д. 40

Информация об авторах:

Щеглов Эрнест Анатольевич – д.м.н., Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Петрозаводский государственный университет», Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Республики Карелия «Больница скорой медицинской помощи»; тел.: +7 (921) 469-04-79; e-mail: ernestsheglov@gmail.com; ORCID 0000-0002-0746-7290

Алонцева Наталья Николаевна – к.м.н., Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Республики Карелия «Больница скорой медицинской помощи»

Гуляева Полина Сергеевна – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Петрозаводский государственный университет»

Резюме

Целью работы было оценить безопасность применения ривароксабана с точки зрения риска возникновения гастроудоденальных кровотечений у больных с глубоким венозным тромбозом. Методы: были проанализированы результаты антикоагулянтной терапии 683 пациентов с острым глубоким флеботромбозом. Всем пациентам до начала антикоагулянтной терапии выполнялась фиброгастроудоденоскопия. При выявлении эрозивно-язвенных поражений больные получали антисекреторную терапию ингибиторами протонной помпы параллельно с антикоагулянтной терапией. Результаты: только 10,7% больных по данным ФГДС не имели на момент поступления патологии желудка. У 53,1% пациентов патология протекала бессимптомно и стала диагностической находкой. В 12,9% случаев при ФГДС выявлено состоявшееся кровотечение либо кровотечение, остановленное эндоскопически, с достижением устойчивого гемостаза. 59,1% пациентов получали антикоагулянтную терапию препаратом ривароксабан (Ксарелто®). При проведении антикоагулянтной терапии не отмечено ни одного случая клинически значимого гастроудоденального кровотечения. В представленной серии пациентов с острым глубоким флеботромбозом применение ривароксабана оказалось безопасным не только у больных с гастро-удоденальными эрозивно-язвенными поражениями, но и при наличии признаков выявленного ФГДС остановившегося кровотечения (на фоне антисекреторной терапии ингибиторами протонной помпы).

Ключевые слова: острый тромбоз глубоких вен, ривароксабан, безопасность, гастроудоденальные кровотечения, антисекреторная терапия

Для цитирования: Щеглов Э.А., Алонцева Н.Н., Гуляева П.С. К вопросу о безопасности ривароксабана при лечении тромбоза глубоких вен нижних конечностей у пациентов с сопутствующими поражениями желудка и двенадцатиперстной кишки. *Атеротромбоз*. 2019;1:36-43. DOI: <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2019-1-36-43>

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

RIVAROXABAN SAFETY DURING DEEP VEIN THROMBOSIS TREATMENT IN PATIENTS WITH RELATED DAMAGES OF STOMACH AND DUODENUM

Ernest A. Shcheglov^{1, 2}, Natalia N. Alontseva², Polina S. Guliaeva¹

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Petrozavodsk State University": 185910, Russia, Republic of Karelia, Petrozavodsk, Prosp. Lenina 33

² State Budgetary Healthcare Institution of the Republic of Karelia "Emergency Care Hospital": 185031, Russia, Republic of Karelia, Petrozavodsk, Kirova St., 40

Author credentials:

Shcheglov Ernest Anatolievich – Dr. of Sci. (Med.), Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Petrozavodsk State University», State Budgetary Healthcare Institution of the Republic of Karelia «Emergency Care Hospital», Tel. + 7 (921) 469-04-79; e-mail: ernestsheglov@gmail.com; ORCID 0000-0002-0746-7290

Alonceva Natalia Nikolaevna – Cand. of Sci. (Med.), State Budgetary Healthcare Institution of the Republic of Karelia «Emergency Care Hospital»

Gulyaeva Polina Sergeevna – Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Petrozavodsk State University»

Abstract

The aim of this study was to assess the risk of use of rivaroxaban, which was associated with gastro-duodenal bleeding in patients with deep venous thrombosis. Methods: an analysis of anticoagulant treatment in 683 patients with deep venous phlebothrombosis. All the patients underwent fiberoptic gastroduodenoscopic procedure prior to the anticoagulant treatment. When erosive-ulcerative lesions were detected, the patients received antisecretory therapy with proton pump inhibitors along with anticoagulant therapy. Results: EGD did not show any only stomach pathology only in 10.7 percent of patients at the time of admission. A symptom-free pathology that became a diagnostic finding was identified in 53.1 percent of patients. Fiberoptic gastroduodenoscopy showed completed bleeding or bleeding that was stopped using endoscopic balloon tamponade with achievement of stable hemostasis in 12.9 patients. 59.1 percent of patients received anti-coagulant therapy with rivaroxaban (Xarelto®). In the presented series of patients with acute deep vein thrombosis, the use of rivaroxaban appeared a safe therapeutic option not only in patients with erosive-ulcerative lesions in the gastroduodenal system, but also in those with endoscopic signs of stopped bleeding (on the top of already administered antisecretory therapy with proton pump inhibitors).

Keywords: acute deep vein thrombosis, rivaroxaban, safety, gastroduodenal bleeding, antisecretory therapy.

For citing: Shcheglov E.A., Alontseva N.N., Guliaeva P.S. Rivaroxaban safety during deep vein thrombosis treatment in patients with related damages of stomach and duodenum. *Atherothrombosis*. 2019;1:36-43. DOI: <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2019-1-36-43>

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

ВВЕДЕНИЕ

Венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО) являются значимой проблемой общественного здравоохранения [17]. Средний годовой показатель заболеваемости ВТЭО среди представителей европеоидной расы составляет 104–183 на 100 тыс. человеко-лет [4–8, 10, 11, 13–16] и близок к частоте инсульта [9, 12]. Ежегодно в РФ регистрируется около 80 000 новых случаев ВТЭО. В пожилом и старческом

возрасте частота тромбоза глубоких вен (ТГВ) увеличивается до 200 случаев на 100 тыс., а частота тромбоза легочной артерии (ТЭЛА) – ежегодно 35–40 на 100 тыс. населения. Высока смертность пациентов – в течение 1 мес. после эпизода ТГВ от легочной эмболии умирает 6% пациентов [3].

Не стоит забывать и о том, что после эпизода ТГВ у многих пациентов возникает посттромботическая болезнь, которая влияет в том числе

и на качество жизни пациента. У 10% пациентов, переживших ТЭЛА, развивается хроническая постэмболическая легочная гипертензия, которая приводит в течение 4–5 лет к летальному исходу у 10–15% пациентов [3].

Все вышеизложенное заставляет крайне серьезно относиться к вопросу адекватной терапии ТГВ. Одним из обязательных компонентов при обоснованном подозрении на его наличие является назначение антикоагулянтной терапии даже до инструментальной верификации диагноза [3]. В качестве основных групп антикоагулянтов до последнего времени использовались нефракционированный гепарин или препараты группы низкомолекулярных гепаринов, фондапаринукс натрия и антигонисты витамина К. В последние годы все шире в лечебной практике применяются прямые пероральные антикоагулянты (ПОАК): ривароксабан (Ксарелто®), а также аписксабан, дабигатрана этексилат.

Но осозная распространенность ВТЭО, мы должны понимать, что и различные эрозивно-язвенные поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) будут широко распространены в популяции. По данным Клинических рекомендаций Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению язвенной болезни от 2016 г., язвенная болезнь (ЯБ) желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) остается одной из наиболее распространенных патологий ЖКТ [2]. Несмотря на уменьшение частоты самой патологии, количество осложнений ЯБ во все мире растет. Так, согласно статистике МЗ РФ, количество язвенных кровотечений увеличилось с 28 913 случаев в 1990 г. до 64 045 в 1999 г., т.е. выросло более чем в 2 раза [1].

При планировании назначения любых антикоагулянтов уделяют внимание, с одной стороны, вопросам эффективности, с другой стороны – безопасности. Говоря о безопасности, обращают особое внимание на проблему гастроудоденальных кровотечений (ГДК). Наличие ЯБ желудка

и ДПК, а также ее осложнений является либо противопоказанием к назначению препаратов, либо требует их применения с осторожностью. Так, например, согласно инструкции к дальтепарину натрия в качестве противопоказания зафиксировано наличие кровотечения на фоне ЯБ желудка и/или ДПК. В инструкции к эноксапарину натрия имеются указания на введение препарата с осторожностью при наличии ЯБ желудка и ДПК или других эрозивно-язвенных поражений ЖКТ в анамнезе. Аналогичная ситуация характерна и для ривароксабана (Ксарелто®). Клинически значимые активные кровотечения, в т. ч. из верхних отделов ЖКТ, являются противопоказанием для применения препарата, а наличие у пациента в анамнезе в недавнем прошлом обострения ЯБ желудка и ДПК требует применения препарата с осторожностью.

Естественно, со всей остротой встает вопрос: что делать врачу при наличии сочетания ВТЭО и эрозивно-язвенного поражения верхних отделов ЖКТ? Как лечить такого больного? Ведь оба этих состояния могут оказаться потенциально смертельными. А что делать, если у пациента есть ВТЭО, но точная информация о наличии патологии ЖКТ отсутствует? Требуется ли ему дополнительное обследование?

Целью работы было оценить безопасность применения ривароксабана с точки зрения риска возникновения ГДК у больных с глубоким венозным тромбозом.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В ГБУЗ РК «Больница скорой медицинской помощи» за период с 01.01.2014 г. до 31.12.2017 г. были пролечены 683 пациента с диагнозом «тромбоз глубоких вен нижних конечностей».

Средний возраст пациентов составил $57,2 \pm 6,4$ года. Женщин было 407 (59,5%), мужчин – 276 (40,5%). Средний срок с момента появления первых клинических признаков флеботромбоза (боль в нижней конечности

и ее отек) до момента госпитализации и начала терапии составил $8,3 \pm 4,2$ дня, минимальный срок – 8 ч, максимальный – 11 дней. У всех пациентов тромбоз был односторонний. Тромбоз на уровне инфраренального сегмента нижней полой вены был зафиксирован у 2 пациентов. В одном случае тромбоз был пристеночным, в другом у пациентки на фоне приема комбинированных оральных контрацептивов имела место флотация головки тромба длиной около 9 см с шириной узкой части основания 4 мм. Пациентке предложено хирургическое лечение, от которого она категорически отказалась. По локализации тромбоза пациенты распределились следующим образом: подвздошный сегмент – 119 (17,4%), бедренный сегмент до уровня паховой складки – 389 (57,0%), подколенная вена – 98 (14,3%), вены голени – 77 (11,3%). Согласно данным полученным из амбулаторных карт основной сопутствующей патологией являлись ишемическая болезнь сердца – у 102 пациентов (14,9%), гипертоническая болезнь – у 136 (19,9%), остеоартроз крупных суставов – у 188 (27,5%). Регулярно в качестве антитромботической терапии принимали препараты ацетилсалициловой кислоты 88 (12,8%) больных, нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) (в основном по поводу остеоартроза крупных суставов) – 99 (14,5%).

ЯБ желудка и ДПК на основании анамнестических данных была зафиксирована у 63 (9,2%) пациентов, хронический гастрит – у 242 (35,4%) пациентов. 47 (6,9%) больных отмечали боли в эпигастральной области на протяжении последнего месяца перед госпитализацией. В течение последних 6 мес. 119 (17,4%) пациентов периодически или регулярно принимали препараты из группы ингибиторов протонной помпы (112 (94,1% из них принимали омепразол, остальные – рабепразол и эзомепразол)). 34 (5,0%) пациентов принимали препараты из группы блокаторов гистаминовых H₂-рецепторов.

Пациентам при поступлении была назначена антикоагулянтная терапия. 317 (46,4%) больных в качестве стартовой терапии с первого дня лечения получали препарат из группы ПОАК. Таким препаратом явился ривароксабан, представленный на российском рынке под торговым названием Ксарелто®. Ривароксабан – высокоселективный прямой ингибитор фактора Ха, обладающий высокой биодоступностью при приеме внутрь. В соответствии с инструкцией по применению препарата и Российскими клиническими рекомендациями [1] применение препарата возможно с первого дня лечения ТГВ. Схема приема препарата была стандартной и полностью соответствовала инструкции. Первые 3 нед. пациенты принимали препарат в дозе 15 мг x 2 р/сут, в дальнейшем они переводились на однократный прием препарата в дозе 20 мг/сут. 87 (12,7%) больных получали в первые 1–3 сут препарат из группы низкомолекулярных гепаринов (НМГ) с последующим переводом на ривароксабан. Следует подчеркнуть, что это происходило исключительно по организационно-техническим причинам и никаких других оснований для выбора подобной схемы лечения нами не усматривается. 258 (37,7%) пациентов в качестве стартовой терапии получали препарат из группы НМГ с последующим переводом их на прием антагониста витамина К (варфарин) по уровню МНО либо с продлением терапии НМГ при наличии паранеопластического флелотромбоза. 21 (3,07%) больному в связи с наличием противопоказаний антикоагулянты при поступлении не назначались. Основными противопоказаниями были перенесенный в течение последних 6 мес. геморрагический инсульт, признаки ГДК по данным ФГДС.

Пациентам, которые на момент госпитализации принимали препараты ацетилсалициловой кислоты или препараты из группы НПВС по поводу сопутствующей патологии, данные лекарственные средства отменялись.

Всем пациентам при поступлении назначался клинический анализ крови для оценки уровня гемоглобина, эритроцитов и гематокрита. При необходимости эти результаты могли быть использованы для оценки динамики показателей в случае развития кровотечения на фоне терапии.

В связи с необходимостью оценить риск применения антикоагулянтов, исключить наличие у пациента активного кровотечения или обострения ЯБ желудка и ДПК всем пациентам при поступлении выполнялась ФГДС. Противопоказанием для выполнения манипуляции считали очень тяжелое состояние пациента в связи с выраженной кардиальной патологией (грубые нарушения ритма сердца, декомпенсация хронической сердечной недостаточности). Кроме того, все пациенты должны были дать информированное согласие на проведение манипуляции, отказ от дачи согласия или отказ от манипуляции также считались противопоказанием к ее проведению.

В дальнейшем по результатам ФГДС все пациенты были разделены на 4 группы. В 1-ю группу вошли больные без признаков острых или обострения хронических заболеваний желудка и ДПК. 2-ю группу составили пациенты с признаками эрозивно-язвенных поражений, но без признаков ГДК. К таким поражениям мы относили выявление по данным ФГДС обострения ЯБ, острой язвы, в т. ч. медикаментозной, доброкачественных новообразований желудка (полип), а также гастрита и бульбита. В 3-ю группу мы включили пациентов с признаками остановившегося на момент ФГДС кровотечения или кровотечения, которое было остановлено эндоскопически, с достижением устойчивого эндоскопического гемостаза. И, наконец, в 4-ю группу вошли пациенты с признаками ГДК, у которых данное кровотечение было остановлено эндоскопически, но с неустойчивым гемостазом.

Пациентам 1-й группы мы не назначали ингибиторы протонной помпы. Больные 2-й

и 3-й групп получали омепразол в дозе 20 мг x 2 р/сут перорально в виде капсул. Все эти пациенты получали антикоагулянтные препараты с момента поступления в стационар. Нами было установлено, что пациенты на момент назначения антикоагулянтов не имели противопоказаний к их применению. Больные, у которых при ФГДС не было обеспечено достижение устойчивого эндоскопического гемостаза, получали омепразол внутривенно: сначала в виде болюсного введения 40 мг, а затем в виде непрерывной внутривенной инфузии в течение 72 ч. Данная группа пациентов исходно не получала препараты из группы антикоагулянтов, что объяснялось высоким риском развития рецидива ГДК. В дальнейшем пациентам выполнялась контрольная ФГДС, по ее результатам принималось решение о начале антикоагулянтной терапии. Зачастую данное решение принималось коллегиально консилиумом врачей.

Для оценки безопасности применения антикоагулянтов с точки зрения гастродуоденального кровотечения мы считали важными следующие клинические и лабораторные показатели. Из жалоб пациентов обращали внимание на наличие у них примеси крови в рвотных массах (гематомезис) и изменение окраски стула на черный (мелена). Кроме того, при сборе жалоб акцентировалось внимание на наличии у пациента слабости, головокружения и других жалоб, характерных для кровотечения. При осмотре учитывалось общее состояние больного, цвет кожных покровов, проводился контроль пульса и артериального давления. В течение первых 4 дней с момента госпитализации, в соответствии с принятой в стационаре политикой наблюдения за пациентами со стороны среднего медперсонала, все жалобы, данные общего осмотра, результаты измерения пульса и давления заносились в лист сестринского наблюдения за больным. В дальнейшем все эти параметры анализировались лечащим

ТАБЛИЦА 1. Распределение пациентов по данным фиброгастродуоденоскопии
TABLE 1. The distribution of patients according to fibrogastroduodenoscopy findings

ГРУППА	1	2	3	4
Количество больных, n (%)	73 (10,7%)	499 (73,1%)	88 (12,9%) ПОАК51	16 (2,3%) ПОАК8

врачом во время обхода. В соответствии с больничным протоколом при предъявлении больным жалоб, характерных для кровопотери, ему должен был быть проведен ректальный осмотр для оценки окраски стула, назначен контроль ФГДС, динамика показателей «красной» крови.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Распределение пациентов по результатам ФГДС представлено в *таблице 1*.

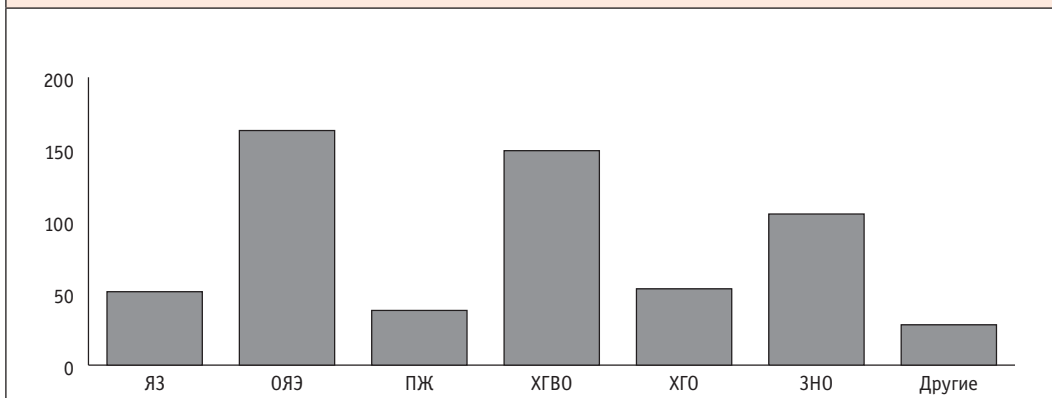
По данным, представленным в *таблице 1*, видно, что всего 73 (10,7%) больных на момент поступления вообще не имели признаков эрозивно-язвенного поражения верхних отделов ЖКТ. Основное количество пациентов было отнесено ко 2-й группе, куда вошли больные, имеющие эрозивно-язвенные поражения желудка и ДПК, но без признаков состоявшегося на момент ФГДС кровотечения. Настораживает

тот факт, что большинство (265 (53,1%)) пациентов данной группы на момент поступления в стационар вообще не предъявляли жалоб, которые позволили бы заподозрить патологию верхних отделов ЖКТ.

Во время ФГДС у пациентов 2-й и 3-й групп были выявлены поражения верхних отделов ЖКТ. Распределение их по частоте представлено на *рисунке 1*.

Из представленных данных видно, что самым распространенным видом патологии явились острые язвы и эрозии желудка и ДПК, вторым по частоте стал хронический гастрит вне обострения. Беспокоит то, что из 603 пациентов, у которых была выявлена патология верхних отделов ЖКТ, только 304 (50,4%) предъявляли характерные жалобы, позволяющие ее заподозрить. У остальных она протекала асимптомно либо малосимптомно.

РИСУНОК 1. Распределение видов поражения желудка и двенадцатиперстной кишки по частоте
FIGURE 1. The frequency distribution of types of stomach and duodenum abnormalities



Примечание: ЯБ – язвенная болезнь, ОЯЭ – острые язвы и эрозии, ПЖ – полип желудка, ХГВО – хронический гастрит вне обострения, ХГО – хронический гастрит, обострение, ЗНО – злокачественные новообразования

В связи с тяжестью состояния, отказа от выполнения процедуры или от подписания информированного добровольного согласия 7 (1,02%) больным ФГДС не выполнялась. Ни у одного из пациентов этой группы на момент поступления не было признаков активного ГДК. В связи с этим им были назначены антикоагулянты в лечебной дозировке. С учетом того, что у нас отсутствовала возможность объективизировать состояние слизистой желудка и ДПК, этим пациентам с целью снижения риска ГДК на фоне антикоагулянтной терапии был назначен омепразол в дозе 20 мг x 2 р/сут.

Длительность нахождения пациентов в стационаре составила в среднем $9,7 \pm 2,3$ дня. При этом длительность пребывания пациентов, принимавших ривароксабан с первого дня, составила $8,2 \pm 2,0$ дня, получавших препарат из группы НМГ с переходом на ривароксабан через 1–3 дня составила $8,4 \pm 2,1$ дня, а принимавших НМГ с переводом на АВК – $12,5 \pm 2,7$ дня (различие статистически недостоверно). В связи с малочисленностью группы пациентов, поступавших с признаками продолжающегося ГДК и получивших антикоагулянты только после достижения стабильного гемостаза, сравнивать продолжительность их периода стационарного лечения с другими группами считаем некорректным.

За время пребывания в стационаре при оценке жалоб, данных объективного осмотра, контроля пульса и артериального давления ни у одного пациента не было зарегистрировано признаков клинически значимого ГДК. В процессе лечения 37 (5,4%) пациентов при расспросе отметили ухудшение общего самочувствия, слабость, головокружение. При обследовании этих пациентов признаков кровотечения из верхних отделов ЖКТ не было выявлено, данные жалобы в дальнейшем не повторялись. У 22 (3,2%) отмечена тромбоэмболия легочной артерии.

В связи с наличием информационной системы в стационаре у нас имелась возможность отследить госпитализации пациентов с признаками ГДК после выписки. Ни в одном случае не был зафиксирован факт госпитализации наших пациентов с клиникой ГДК в сроки от 2 мес. до 4 лет с момента лечения. Это не исключает вероятности госпитализации таких пациентов в другие стационары, но она минимальна в связи с особенностью организации системы медицинской помощи в г. Петрозаводске: практически все пациенты с ургентной хирургической патологией госпитализируются именно в БСМП.

ВЫВОДЫ

Эрозивно-язвенные поражения верхних отделов ЖКТ представляют собой широко распространенную патологию, которая часто встречается у пациентов, госпитализированных по поводу острого тромбоза глубоких вен. У многих таких пациентов патология ЖКТ протекает асимптомно, без соответствующих жалоб, что затрудняет ее диагностику.

Выполнение ФГДС должно быть рекомендовано всем пациентам, госпитализированным по поводу тромбоза глубоких вен, в связи с тем, что лишь данная манипуляция может достоверно подтвердить или опровергнуть наличие сопутствующей патологии.

У пациентов с тромбозом глубоких вен нижних конечностей при наличии у них эрозивных поражений верхних отделов ЖКТ по данным ФГДС, даже в случае, если эти поражения осложнились кровотечением в анамнезе или были остановлены эндоскопически с достижением устойчивого гемостаза, можно рассмотреть применение ривароксабана (Ксарелто) при условии проведения по показаниям терапии ингибиторами протонной помпы.



ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Здоровье населения России и деятельность учреждений здравоохранения в 1999 г. Статистические материалы МЗ РФ, 2000. [Health of the Russian population and activity of healthcare institutions in 1999. Statistical materials ministry of healthcare of the Russian Federation, 2000.] (In Russ.)
2. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Маев И.В., Баранская Е.К., Трухманов А.С., Лапина Т.Л., Бурков С.Г., Калинин А.В., Ткачев А.В. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению язвенной болезни. *Рос. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016;26(6):40–54. [Ivashkin V.T., Sheptulin A.A., Maiev I.V., Baranovskaya E.K., Trukhmanov A.S., Lapina T.L., Burkov S.G., Russian gastroenterology recommendations in gastric ulcer diagnosis and treatment. *Rossiiskiy Journal Gastroenterology, Hepatology and Koloproctology*. 2016;26(6):40–54.] (In Russ.)
3. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и осложнений (ВТЭО). *Флебология*. 2015;9(4) (выпуск 2):2–52. [Russian Clinical Recommendations on Diagnosis, Treatment and Prophylactics of Venous Thromboembolism (VTE). *Phlebology*. 2015;9(4) (Issue 2):2–52.] (In Russ.)
4. Anderson F.A. Jr., Wheeler H.B., Goldberg R.J. et al. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester DVT Study. *Arch Intern Med*. 1991;151:933–938.
5. Cushman M., Tsai A.W., White R.H. et al. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in two cohorts: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Am J Med*. 2004;117:19–25.
6. Hansson P.O., Welin L., Tibblin G., Eriksson H. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in the general population. The Study of Men Born in 1913. *Arch Intern Med*. 1997;157:1665–1670.
7. Heit J.A. Venous thromboembolism: disease burden, outcomes and risk factors. *J Thromb Haemost*. 2005;3:1611–1617.
8. Huang W., Goldberg R.J., Anderson F.A., Kiefe C.I., Spencer F.A. Secular trends in occurrence of acute venous thromboembolism: the Worcester VTE study (1985–2009). *Am J Med*. 2014;127(829–839):e825.
9. Koton S., Schneider A.L., Rosamond W.D. et al. Stroke incidence and mortality trends in US communities, 1987 to 2011. *JAMA*. 2014;312:259–268.
10. Naess I.A., Christiansen S.C., Romundstad P., Cannegieter S.C., Rosendaal F.R., Hammerstrom J. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. *J Thromb Haemost*. 2007;5:692–699.
11. Oger E. Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. EPI-GETBP Study Group. Groupe d'Etude de la Thrombose de Bretagne Occidentale. *Thromb Haemost*. 2000;83:657–660.
12. Rothwell P.M., Coull A.J., Giles M.F. et al. Change in stroke incidence, mortality, case-fatality, severity, and risk factors in Oxfordshire, UK from 1981 to 2004 (Oxford Vascular Study). *Lancet* 2004;363:1925–1933.
13. Silverstein M.D., Heit J.A., Mohr D.N., Petterson T.M., O'Fallon W.M., Melton L.J. 3rd. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch Intern Med* 1998;158:585–593.
14. Spencer F.A., Emery C., Joffe S.W. et al. Incidence rates, clinical profile, and outcomes of patients with venous thromboembolism. The Worcester VTE study. *J Thromb Thrombolysis*. 2009;28:401–409.
15. Spencer F.A., Emery C., Lessard D. et al. The Worcester Venous Thromboembolism study: a population-based study of the clinical epidemiology of venous thromboembolism. *J Gen Intern Med*. 2009;21:722–727.
16. Tagalakis V., Patenaude V., Kahn S.R., Suissa S. Incidence and mortality from venous thromboembolism in a real-world population: the Q-VTE Study Cohort. *Am J Med*. 2013;126(832):e813–e821.
17. Heit J.A., Spencer F.A., White R.H. The epidemiology of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;41:3–14. doi: 10.1007/s11239-015-1311-6.

Поступила / Received 28.05.2019

СТРАТЕГИЯ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТА С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ С ЦЕЛЬЮ СНИЖЕНИЯ РИСКА ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Л. И. Кудрявцева, Е. В. Филиппов

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 390026, г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9

Информация об авторах:

Кудрявцева Лариса Игоревна – ассистент кафедры поликлинической терапии и профилактической медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Филиппов Евгений Владимирович – д. м. н., зав. кафедрой поликлинической терапии и профилактической медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (920) 953-69-82; e-mail: dr.philippov@gmail.com

Резюме

За последние 20 лет бремя фибрилляции предсердий (ФП) увеличилось. ФП ассоциируется с повышением риска смерти, ишемического инсульта и инвалидности, частоты госпитализации и снижением качества жизни больных. В основе терапии данной патологии лежит коррекция факторов риска основного заболевания и антикоагулянтная терапия. В обзоре рассмотрены стратегии минимизации риска осложнений на фоне терапии оральными антикоагулянтами.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, факторы риска, оральные антикоагулянты, апиксабан

Для цитирования: Кудрявцева Л. И., Филиппов Е. В. Стратегия ведения пациента с фибрилляцией предсердий с целью снижения риска тромбозомболических осложнений. *Атеротромбоз*. 2019;1:44-52. DOI: <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2019-1-44-52>

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

A STRATEGY FOR MANAGING A PATIENT WITH ATRIAL FIBRILLATION TO REDUCE THE RISK OF THROMBOEMBOLIC COMPLICATIONS

Larisa I. Kudryavtseva, Evgeny V. Filippov

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Ryazan State Medical University named after Academician I. P. Pavlov» of the Ministry of Health of the Russian Federation: 390013, Russia, Ryazan, Vysokovoltynaya St., 9

Author information:

Kudryavtseva Larisa Igorevna – Assistant of the Department of Polyclinic Therapy and Preventive Medicine of the Federal State Educational Institution of Higher Education «Ryazan State Medical University named after Academician I. P. Pavlov» of the Ministry of Health of the Russian Federation

Filippov Evgeny Vladimirovich – Dr. of Sci. (Med), Head of the Department of Polyclinic Therapy and Preventive Medicine of the Federal State Educational Institution of Higher Education «Ryazan State Medical University named after Academician I. P. Pavlov» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel: +7 (920) 953-69-82; e-mail: dr.philippov@gmail.com

Abstract

Over the past 20 years, the burden of atrial fibrillation (AF) has increased. AF is associated with increased risk of death, ischemic stroke and disability, hospitalization rates, and reduced quality of life. Treatment for this pathology is based on the correction of risk factors, underlying disease and anticoagulant therapy. The review considers strategies to minimize the risk of complications during oral anticoagulant therapy.

Keywords: atrial fibrillation, risk factors, oral anticoagulants, apixaban

For citing: Kudryavtseva L.I., Filippov E.V. A strategy for managing a patient with atrial fibrillation to reduce the risk of thromboembolic complications. *Atherothrombosis*. 2019;1:44-52. DOI: <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2019-1-44-52>

Conflict of interest: The author declare no conflict of interest

Проgressирующее старение населения планеты, характерное для последних десятилетий, привело к росту популяции людей старше 80 лет [1, 2]. Такая же тенденция наблюдается в Российской Федерации. С возрастом увеличивается количество заболеваний, требующих вмешательства, оказания медицинской помощи, как неотложной, так и плановой. Среди заболеваний сердечно-сосудистая патология занимает лидирующее место. Показатель смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации – один из самых высоких в мире. Данный показатель увеличивается с возрастом и достигает в старших возрастных группах 56% [3].

Одним из заболеваний, ассоциированных с неблагоприятными исходами у населения РФ, является фибрилляция предсердий (ФП) [1, 3]. Заболеваемость и смертность от ФП в стране за последнее десятилетие выросла и достигла частоты в возрасте старше 65 лет 4,8–6,2% [4]. За последние 20 лет частота госпитализаций по поводу ФП увеличилась на 66%. ФП занимает первое место среди нарушений ритма, ведущих к возникновению опасных желудочковых аритмий, развитию сердечной недостаточности, внезапной смерти. Также ФП является причиной тромбоэмболических и ишемических инсультов (ИИ) [5, 6].

ФП ассоциируется с повышением риска смерти, ИИ, инвалидности, частоты госпитализации и снижением качества жизни больных. В связи с широкой распространенностью ФП представляет собой значительную экономическую проблему для системы здравоохранения и общества в целом. Затраты на лечение

больных с этой патологией в странах Евросоюза составляют 13,5 млрд евро в год [7, 8].

Следует отметить, что особое внимание кардиологов и неврологов приковано в настоящий момент к бессимптомной ФП и ее вкладу в развитие криптогенного инсульта. Частота ИИ увеличивается с возрастом, составляя менее 5% у лиц моложе 45 лет и достигая 53% у лиц старше 70 лет. Частота ФП с возрастом также возрастает [12]. Известно, что более 25% ИИ имеют неопределенную этиологию [9]. В настоящее время имеются две основные причины криптогенного инсульта: первая – парадоксальная эмболия из области открытого овального окна, вторая (наиболее частая) – ФП [10, 11].

В основе оценки риска инсульта у пациентов с ФП лежит шкала CHA₂DS₂-VASc. Наличие хотя бы 1 балла по этой шкале повышает риск эмболического события, что является показанием к назначению оральных антикоагулянтов (ОАК) [6].

Многочисленные рандомизированные клинические исследования (РКИ) показали, что постоянный прием ОАК уменьшает частоту инсульта приблизительно на 2/3, смертность – на 25% [6]. Антикоагулянтная терапия одинаково эффективна как при пароксизмальной, так и при перманентной ФП. РКИ, включавшее 6706 пациентов с ФП, продемонстрировало, что прием ОАК или комбинации аспирина + клопидогрела у пациентов с пароксизмальной (1-я группа) и перманентной (2-я группа) формами аритмии снижал инцидентность ИИ до 2,0% и 2,2% в год соответственно ($p > 0,05$) [13]. Еще одно исследование, в котором пациенты принимали аспирин, показало, что в группе

пациентов с хронической ФП и в группе с другими формами ФП частота ИИ в течение 2 лет была одинаковой и составила 3,2% и 3,3% соответственно [14].

Около 20% госпитализированных пациентов с ИИ в анамнезе имеют ФП [15]. Усилия кардиологов и неврологов должны быть направлены на выявление бессимптомной аритмии. Только небольшая ее часть детектируется во время госпитализации, у остальных пациентов бессимптомная ФП, как правило, диагностируется с помощью устройств длительной регистрации ЭКГ после выписки из стационара, амбулаторно [16]. Частота выявления бессимптомной ФП с помощью различных приборов представлена в таблице 1.

Имплантированные устройства значительно улучшают диагностику бессимптомной ФП. J.S. Healey et al. в своем исследовании проводили мониторинг ЭКГ с имплантированных устройств в течение 3 мес. На момент включения в него пациенты не имели инсульта и ФП, однако у 7% ИИ был в анамнезе [17]. Средний возраст составил 77 лет. ФП диагностировали в случае наличия частоты сокращения предсердий более

190 в минуту продолжительностью более 6 мин. В течение первых 3 мес. наблюдения частота бессимптомной ФП составляла 10,1%. В течение 2,5 года этот показатель достигал 24,5% [17]. Кроме того, в течение 2,5 года частота ИИ или системных эмболий составляла 1,54% в год в группе бессимптомной ФП и 0,62% в год у пациентов, не имеющих бессимптомной ФП.

Самое большое исследование у лиц с имплантированными кардиостимуляторами включало 10 016 пациентов [18]. Медиана возраста составила 70 лет. 5% пациентов имели персистирующую ФП, 19% – пароксизмальную форму. 6% пациентов имели ИИ в анамнезе. ФП диагностировалась, если частота предсердных сокращений превышала 175 в минуту в течение минимум 5 мин. В течение 3 мес. мониторинга 24% имели ФП в течение 1 дня, 18% – в течение 1 ч, 6% имели эпизод ФП более 1 дня. Инцидентность ИИ в данном исследовании составила 0,23% в год. При этом 46% пациентов имели ФП продолжительностью 5 мин и более перед его развитием [18].

Эти данные свидетельствуют о необходимости раннего выявления бессимптомной

ТАБЛИЦА 1. Частота регистрации новой фибрилляции предсердий у пациентов с перенесенным ишемическим инсультом или транзиторной ишемической атакой (адаптировано из [16])
TABLE 1. Frequency of registration of new atrial fibrillation in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack (adapted from [16])

МЕТОД ДИАГНОСТИКИ	КОЛИЧЕСТВО ПАЦИЕНТОВ	НОВАЯ ФП (%)
12-канальная ЭКГ	2896	7,7
Мониторинг ЭКГ во время госпитализации	4618	5,1
После выписки из стационара:		
ХМЭКГ		10,7
Дополнительные тесты:	1723	16,9
Мобильная телеметрия	417	15,3
Наружные петлевые регистраторы	829	16,2
Имплантируемые петлевые регистраторы	477	16,9
Общая доля пациентов с диагностированной бессимптомной ФП	23,7	

ФП и решения вопроса о профилактике ИИ и системных эмболий. Однако в настоящее время показания к назначению ОАК в данной ситуации неясны, потому что нет четких данных о том, какой длительности должна быть ФП, чтобы мог сформироваться тромб в левом предсердии и затем развиться кардиоэмболический инсульт. Имеются непрямые доказательства, что для формирования тромба необходимо около 48 ч.

В действующих рекомендациях по ведению пациентов с ФП указано на необходимость проведения антикоагулянтной терапии пациентам с продолжительностью аритмии более 48 ч до и после кардиоверсии и в то же время не отмечена ее необходимость у лиц с ФП менее 48 ч [6]. Airaksinen et al. опубликовали результаты 3143 кардиоверсий пациентов с ФП продолжительностью менее 48 ч. В этом исследовании пациенты не получали антикоагулянтную терапию, и частота инсульта в течение 30 дней после кардиоверсии составила 0,7% (38 случаев) [19]. Это также является косвенным доказательством необходимости 48 ч и более для формирования тромба в левом предсердии.

Еще в одном исследовании анализировались результаты кардиоверсий у 16 274 пациентов. Инцидентность ИИ, ТИА или системной эмболии составила 4,0% в группе лиц, принимающих ОАК, и 10,3% – в группе не принимающих ОАК [20].

Возможно, наличие ФП продолжительностью «часы – минуты» непосредственно перед ИИ также позволяет сформироваться тромбу в левом предсердии. Однако это утверждение является гипотетическим и должно быть подтверждено в исследованиях.

В целом в когорте пациентов с ФП установлены факторы, которые используются для стратификации риска ИИ и системной эмболии (шкала CHA₂DS₂-VASc). Однако специально спланированных исследований по изучению многих

других потенциальных факторов риска возникновения ИИ и других системных (артериальных) тромбоэмболий у больных с ФП проведено не было. При наличии соответствующих факторов риск инсульта у больных с пароксизмальной ФП аналогичен риску инсульта при персистирующей и постоянной формах ФП. При наличии 1 балла и более по шкале CHA₂DS₂-VASc следует рассмотреть назначение ОАК [6].

Среди ОАК в настоящее время преимущество имеют прямые пероральные антикоагулянты: аписабан, ривароксабан, дабигатрана этексилат, эдоксабан. По сравнению с варфарином они не требуют регулярного мониторингования показателей свертываемости крови и имеют более узкое терапевтическое окно. Кроме того, эти препараты более эффективны в снижении риска больших кровотечений при постоянном приеме, что было продемонстрировано во всех крупных РКИ (рис. 1) [21].

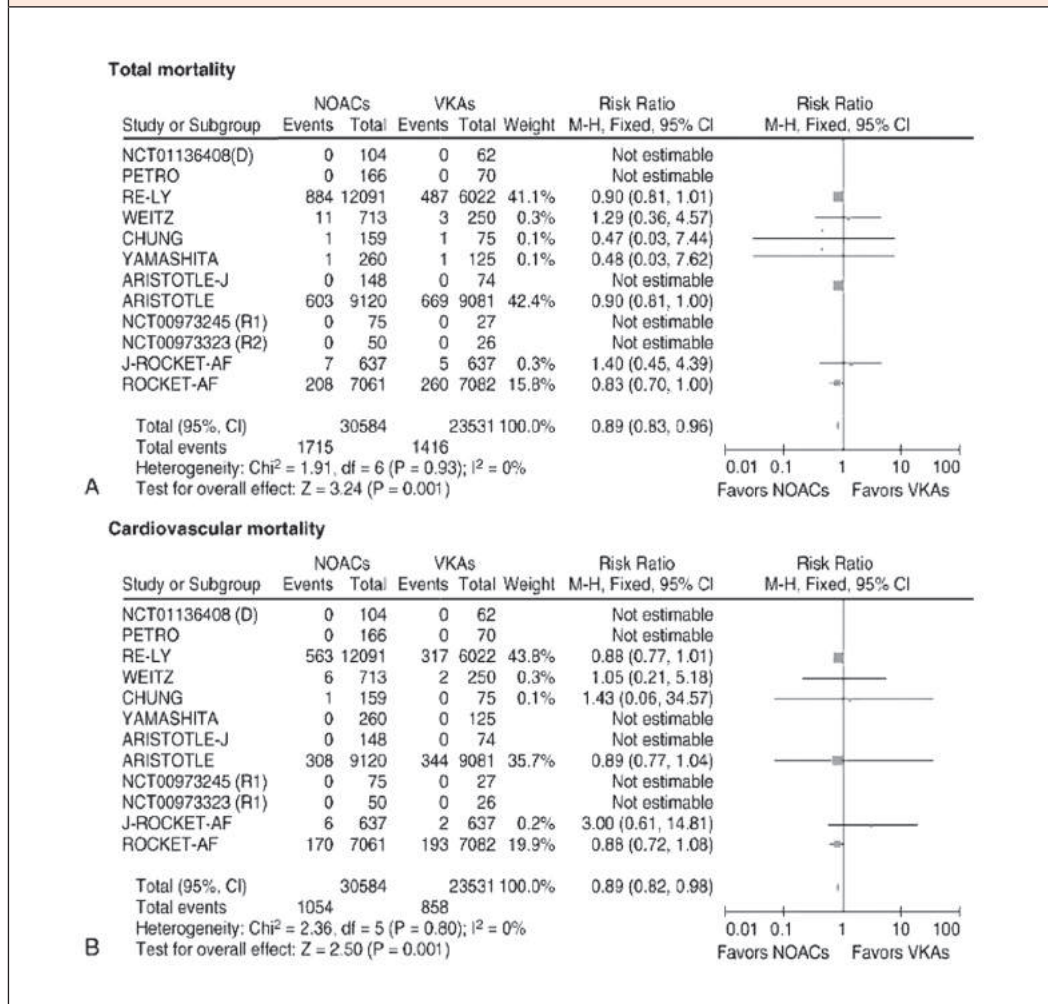
Монотерапия антиагрегантами не рекомендована для профилактики инсульта пациентам с ФП, независимо от риска инсульта. Назначение прямых пероральных антикоагулянтов не рекомендуют пациентам с механическими протезами клапанов сердца и среднетяжелым или тяжелым митральным стенозом [6].

При наличии противопоказаний к применению ОАК и высоком риске инсульта пациентам показана окклюзия ушка левого предсердия (УЛП). Исследования демонстрируют не меньшую эффективность таких устройств, чем применение ОАК. Однако следует отметить, что у ряда пациентов окклюзия УЛП не исключает использование ОАК в дальнейшем [22].

ОАК необходимо применять пациентам уже через 3–12 дней после перенесенного инсульта, поскольку риск повторного эпизода значительно повышается. Время начала лечения зависит от тяжести ИИ [6].

Снижение риска эмболических осложнений достигается не только использованием ОАК,

РИСУНОК 1. Влияние ОАК на смертность от всех причин и кардиоваскулярную смертность (адаптировано из [21])
FIGURE 1. Effects of OAC on all causes of death and cardiovascular mortality (adapted from [21])



но и мероприятиями по снижению сердечно-сосудистого риска в целом (табл. 2). Такая стратегия также позволяет уменьшить прогрессирование фиброза миокарда и, таким образом, улучшить течение ФП [23].

При назначении ОАК обязательно выполнение рекомендаций по профилактике кровотечений [6]:

- у пациентов для снижения риска кровотечения, получающих антикоагулянтную терапию, необходимо тщательно контролировать АД;
- у пациентов с высоким риском желудочно-кишечного кровотечения назначение антагонистов витамина К (АВК) или сниженных дозировок НОАК более предпочтительно по сравнению со стандартными;

ТАБЛИЦА 2. Коррекция факторов риска у лиц с фибрилляцией предсердий (адаптировано из [23])
TABLE 2. Correction of risk factors in patients with atrial fibrillation (adapted from [23])

ФАКТОР РИСКА	ЦЕЛИ ЛЕЧЕНИЯ	КОММЕНТАРИИ
Артериальная гипертензия	АД < 140/90 мм рт. ст. АД < 130/80 мм рт. ст.	Обсудить использование ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина, бета-блокаторов, антагонистов минералокортикоидных рецепторов
Ожирение	ИМТ 20–25 кг/м ² ИМТ 18,5–24,9 кг/м ² , потеря веса на 5–10% от изначального при ИМТ > 25 кг/м ²	Целенаправленное постепенное снижение веса с исключением его колебаний
Диабет	HbA1c < 7,0%	Использование метформина как препарата первой линии
Низкая физическая активность	Физическая активность средней интенсивности 150–200 мин/нед., аэробная нагрузка 90–150 мин/нед.	
Обструктивное апноэ сна		Скрининг на обструктивное апноэ сна, особенно у пациентов высокого риска с артериальной гипертензией и ожирением; использование аппаратов с положительным давлением потока
Злоупотребление алкоголем	Не более двух рюмок в день для мужчин (20 г/сут в пересчете на этанол) и не более одной рюмки – для женщин (10 г/сут в пересчете на этанол)	
Курение	Полное прекращение, включая электронные сигареты	
Дислипидемии	ЛПНП менее 1,8 ммоль/л либо снижение на 50% от исходных значений	Использование статинов

- рекомендацию об отказе злоупотребления алкоголем и соответствующее лечение необходимо рассматривать для всех пациентов, получающих антикоагулянтную терапию;
- генетическое тестирование перед началом терапии ОАК не рекомендуют;
- возобновление антикоагулянтной терапии после кровотечения должно обсуждаться группой специалистов по лечению ФП у всех пригодных пациентов с учетом различных антикоагулянтов и вмешательств для профилактики инсульта, с обсуждением факторов, вызвавших кровотечение и повышающих риск инсульта;
- у пациентов с ФП и эпизодами тяжелых кровотечений рекомендуют прерывать антикоагулянтную терапию до устранения причины кровотечения.

Одним из наиболее безопасных ОАК, используемых при ФП, является апиксабан.

В исследовании ARISTOTLE апиксабан в дозе 5 мг 2 р/сут снижал развитие инсульта или системной эмболии на 21% в сравнении с варфарином, в сочетании с уменьшением риска развития больших кровотечений на 31% и снижением смертности от всех причин на 11% ($p < 0,05$). Частота развития внутричерепного кровоизлияния была ниже при приеме апиксабана, частота гастроуденальных кровотечений не отличалась между группами.

Апиксабан интересен еще и тем, что сравнивался с аспирином у пациентов с ФП. Получены данные о существенном снижении риска инсульта или системных эмболий на 55% в группе исследуемого препарата при небольшой частоте

внутричерепных кровоизлияний и больших кровотечений [24–27].


В большинстве случаев апиксабан используется в стандартной дозе, однако в ряде клинических ситуаций необходимо ее снижение до 2,5 мг 2 р/сут: возраст более 80 лет; масса тела менее 60 кг; креатинин крови более 133 мкмоль/л. Это связано с безопасностью и снижением риска кровотечений у данных групп пациентов [6].

Особое внимание следует обращать на пожилых пациентов. Если у них имеются неконтролируемые падения и низкая приверженность терапии, целесообразность назначения ОАК должна быть обсуждена совместно с медицинскими работниками и родственниками пациента.

В качестве примера приводим свое клиническое наблюдение. Женщина, 79 лет, в течение 8 лет имеет персистирующую ФП, ассоциированную с артериальной гипертензией. При обследовании данных за наличие ишемической болезни сердца и повышение креатинина не получено. Назначен апиксабан 5 мг 2 р/сут. Через 6 мес., зимой, пациентка упала и была доставлена в приемный покой больницы с черепно-мозговой травмой (ЧМТ) и ушибами мягких тканей лица. Объем кровопотери не превысил 100 мл, по данным магнитно-резонансной томографии внутричерепное кровоизлияние отсутствовало. С учетом наличия ЧМТ ей был временно отменен апиксабан. На 3-и сут, учитывая отсутствие данных за внутричерепное кровоизлияние и активное кровотечение, пациентке вновь назначили апиксабан в дозе

2,5 мг 2 раза (учитывая возраст). В течение 3 лет наблюдения за ней осложнений терапии в виде кровотечений не было.

Данный клинический пример ставит перед клиницистом еще один вопрос: возможно ли рутинное назначение ОАК у пациентов с церебральными микрокровоизлияниями и ФП? В ретроспективное исследование М.К. Badi et al. было включено 308 таких пациентов [28]. Медиана наблюдения составила 9,93 (2,83–19,17) мес. Конечными точками были смерть от всех причин и любые инсульты. Пациенты находились на терапии варфарином (41,6%), прямыми пероральными антикоагулянтами (28,6%) либо не получали никаких ОАК (29,9%). Был сделан вывод о том, что постоянный прием прямых пероральных антикоагулянтов значительно снижал риск смерти от всех причин по сравнению с таковым в других группах пациентов (скорректированное отношение шансов 0,44, 95% доверительный интервал 0,23–0,83, $p = 0,012$) [28].

Таким образом, антикоагулянтная терапия является неотъемлемой частью терапии ФП и основывается на профиле риска пациента. Следует активно использовать стратегии минимизации риска осложнений на фоне терапии ОАК. Наиболее безопасными ОАК являются прямые пероральные антикоагулянты, в частности апиксабан. Однако их использование также должно мониторироваться на каждом визите пациента к врачу, где должна проводиться не только оценка комплаентности, но и регулярная переоценка риска. 

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Сафарова Г.Л. Россия в стареющем мире. Материалы Междунар. науч. конгр. «Глобалистика-2009: пути выхода из глобального кризиса и модели нового мироустройства». Под общ. ред. И.И. Абылгазиева, И.В. Ильина. М.: МАКС Пресс, 2009;2:198-201.

[Safarova G.L. Russia in an aging world. Materials of the International Scientific Congress. «Globalistika-2009: ways out of the global crisis and models of the new world order. Under the editorship of I.I. Abylgaziev, I.V. Ilyin. M.: MAKS Press, 2009;2:198-201.] (In Russ.)

2. Santos-Lozano A., Sanchis-Gomar F., Pareja-Galeano H. et al. Where are supercentenarians located? A worldwide demographic study. *Rejuvenation Res.* 2015;18:14-19.
3. Global status report on non communicable diseases 2014. WHO. Geneva, 2015. 282 p. ISBN 978-92-4-156485-4.
4. Kannel W.B., Benjamin E.J. Status of the epidemiology of atrial fibrillation. *Med. Clin. North Am.* 2008;92 (1):17-40.
5. Оганов Р.Г., Шальнова С.А., Калинина А.М. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний: руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 216 с. ISBN 978-5-9704-1110-0. [Oganov R.G., Shalnova S.A., Kalinina A.M. Prevention of cardiovascular diseases: a guide. M.: GEOTAR-Media, 2009. 216 p.] (In Russ.) ISBN 978-5-9704-1110-0.
6. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D., Ahlsson A., Atar D., Casadei B., Castella M., Diener H.-Ch., Heidbuchel H., Hendriks J., Hindricks G., Manolis A.S., Oldgren J., Popescu B.A., Schotten U., Van Putte B., Vardas P., ESC Scientific Document Group 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal.* 2016 October 7;37 (38):2893-2962. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw210>.
7. Schnabel R.B. et al. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet.* 2015 Jul;386 (9989):154-162.
8. Griffiths H.R., Lip G.Y. Biomarkers and Risk Stratification in Atrial Fibrillation. *Circulation.* 2014 Oct 7:1837-1839.
9. Saver J.L. Cryptogenic stroke. *N Engl J Med.* 2016;374:2065-2074.
10. Grau A.J., Weimar C., Buggle F. et al. Risk factors, outcome and treatment in subtypes of ischemic stroke. The German stroke data bank. *Stroke.* 2001;32:2559-2566.
11. Dalen J.E. Prevention of embolic strokes. The role of the American College of Chest Physicians. *Chest.* 2012;141:294-299.
12. Tsang T.S., Petty G.W., Barnes M.E. et al. The prevalence of atrial fibrillation in incident stroke cases and matched population controls in Rochester, Minnesota. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42:93-100.
13. Hohnloser S.H., Pajitnev D., Pogue J. et al. Incidence of stroke in paroxysmal versus sustained atrial fibrillation in patients taking oral anticoagulation or combined antiplatelet therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50:2156-2161.
14. Hart R.G., Pearce L.A., Rothbart R.M. et al. Stroke with intermittent atrial fibrillation: incidence and predictors during aspirin therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35:183-187.
15. Sposato L.A., Cipriano L.E., Saposnik G. et al. Diagnosis of atrial fibrillation after stroke and transient ischaemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2015;14:377-387.
16. Seet R.C. S., Friedman P.A., Rabinstein A.A. Prolonged rhythm monitoring for the detection of occult paroxysmal atrial fibrillation in ischemic stroke of unknown cause. *Circulation.* 2011;124:477-486.
17. Healey J.S., Connolly S.J., Gold M.R. et al. Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke. *N Engl J Med.* 2012;366:120-129.
18. Boriani G., Glotzer T.V., Santini M. et al. Device-detected atrial fibrillation and risk for stroke: an analysis of >10,000 patients from the SOS AF project (stroke prevention on strategies based on atrial fibrillation information from implanted devices). *Eur Heart J.* 2014;35:508-516.
19. Airaksinen K.E. J., Gronberg T., Nuotio L. et al. Thromboembolic complications after cardioversion of acute atrial fibrillation: the FinCV (Finnish Cardioversion) Study. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:1187-1192.
20. Hansen M.L., Jepsen R.M. H. G., Olesen J.B. et al. Thromboembolic risk in 16,274 atrial fibrillation patients undergoing direct current cardioversion with and without oral anticoagulant therapy. *Europace.* 2015;17:18-23.
21. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S. et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361:1139.
22. Guillaume Turc G., Calvet D., Guerin P. et al. Closure, Anticoagulation, or Antiplatelet Therapy for Cryptogenic Stroke With Patent Foramen Ovale: Systematic Review of Randomized Trials, Sequential Meta-Analysis, and New Insights From the CLOSE Study. *J Am Heart Assoc.* 2018;7: e008356. doi: 10.1161/JAHA.117.008356.
23. Brandes A., Smit M.D., Nguyen B.O. et al. Risk Factor Management in Atrial Fibrillation. *Arrhythmia & Electrophysiology Review.* 2018;7 (2):118-27. <https://doi.org/10.15420/aer.2018.18.2>.
24. Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J. J., Lopes R.D., Hylek E.M., Hanna M., Al-Khalidi H.R., Ansell J., Atar D., Avezum A., Bahit M.C., Diaz R., Easton J.D., Ezekowitz J.A., Flaker G., Garcia D., Geraldes M., Gersh B.J., Golitsyn S., Goto S., Hermosillo A.G., Hohnloser S.H., Horowitz J.,

- Mohan P., Jansky P., Lewis B.S., Lopez-Sendon J.L., Pais P., Parkhomenko A., Verheugt F.W., Zhu J., Wallentin L., ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365:981-992.
25. Connolly S.J., Eikelboom J., Joyner C., Diener H.C., Hart R., Golitsyn S., Flaker G., Avezum A., Hohnloser S.H., Diaz R., Talajic M., Zhu J., Pais P., Budaj A., Parkhomenko A., Jansky P., Commerford P., Tan R.S., Sim K.H., Lewis B.S., Van Mieghem W., Lip G.Y., Kim J.H., Lanas-Zanetti F., Gonzalez-Hermosillo A., Dans A.L., Munawar M., O'Donnell M., Lawrence J., Lewis G., Afzal R., Yusuf S., AVERROES Steering Committee Investigators. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;364:806-817.
26. Hylek E.M., Held C., Alexander J.H., Lopes R.D., De Caterina R., Wojdyla D.M., Huber K., Jansky P., Steg P.G., Hanna M., Thomas L., Wallentin L., Granger C.B. Major bleeding in patients with atrial fibrillation receiving apixaban or warfarin: The ARISTOTLE Trial (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation): Predictors, Characteristics, and Clinical Outcomes. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:2141-2147.
27. Flaker G.C., Eikelboom J.W., Shestakovska O., Connolly S.J., Kaatz S., Budaj A., Husted S., Yusuf S., Lip G.Y., Hart R.G. Bleeding during treatment with aspirin versus apixaban in patients with atrial fibrillation unsuitable for warfarin: the apixaban versus acetylsalicylic acid to prevent stroke in atrial fibrillation patients who have failed or are unsuitable for vitamin K antagonist treatment (AVERROES) trial. *Stroke.* 2012;43:3291-3297.
28. Badi M.K., Vilanilam G.K., Gupta V. Pharmacotherapy for Patients With Atrial Fibrillation and Cerebral Microbleeds. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2019 May 15. pii: S1052-3057 (19) 30196-X. doi: 10.1016/j.jstroke-cerebrovasdis.2019.04.027.

Поступила / Received 21.05.2019

DOI: <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2019-1-53-61>

ДАБИГАТРАН И ИДАРУЦИЗУМАБ. НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ОБЕСПЕЧЕНИЯ БЕЗОПАСНОСТИ ПАЦИЕНТОВ

Н.А. Новикова, А.Н. Воловченко, Д.А. Парфенов

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет): 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Информация об авторах:

Новикова Нина Александровна – д.м.н., профессор, кафедра неотложной и профилактической кардиологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет)

Воловченко Алексей Николаевич – врач отделения реанимации и интенсивной терапии №1 «Университетская клиническая больница №1» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет); тел.: +7(926) 027-97-39; e-mail: dr.volovchenko@mail.ru

Парфенов Дмитрий Александрович – заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии №1 «Университетская клиническая больница №1» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет)

Резюме

Широкое использование новых пероральных антикоагулянтов в клинической практике требует повышения безопасности их использования, а именно применения в случае необходимости специфических антидотов. Идаруцизумаб – первый зарегистрированный в нашей стране антидот, который является фрагментом человеческого моноклонального антитела, связывающийся с дабигатраном. Эффективность и безопасность применения идаруцизумаба показана в различных исследованиях, а также накапливается опыт его использования в реальной клинической практике.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, дабигатран, идаруцизумаб

Для цитирования: Новикова Н.А., Воловченко А.Н., Парфенов Д.А. Дабигатран и идаруцизумаб. Новые возможности обеспечения безопасности пациентов. *Атеротромбоз*. 2019; 1:53-61. DOI: <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2019-1-53-61>

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

DABIGATRAN AND IDARUZIZUMAB. NEW OPPORTUNITIES FOR IMPROVING PATIENT SAFETY

Nina A. Novikova, Alexey N. Volovchenko, Dmitri A. Parfenov

Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University): 8, Trubetskaya Street, Moscow, 119991, Russia, p. 2

Author credentials:

Novikova Nina Alexandrovna – Dr. of Sci. (Med.), Professor of Chair for Emergency and Preventive Cardiology, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «I.M. Sechenov First Moscow State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University)

Volovchenko Alexey Nikolaevich, a physician of Resuscitation and Intensive Care Unit No 1, University Clinical Hospital No 1, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «I.M. Sechenov First Moscow State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); Tel.: +7 (926) 027-97-39; e-mail: dr.volovchenko@mail.ru

Parfenov Dmitri Alexandrovich, Head of Resuscitation and Intensive Care Unit No 1, University Clinical Hospital No 1, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «I.M. Sechenov First Moscow State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University)

Abstract

The widespread use of new oral anticoagulants in clinical practice requires improving the safety of medication use, i.e. the use of specific reversal agents, if necessary. Idarucizumab, a humanized monoclonal antibody fragment, is the first reversal agent authorized in our country that binds to dabigatran. Its efficacy and safety have been validated in several clinical trials, and its use gains experience in real clinical practice.

Keywords: atrial fibrillation, dabigatran, idarucizumab

For citation: Novikova N.A., Volovchenko A.N., Parfenov D.A. Dabigatran and idarucizumab. New opportunities for improving patient safety. *Atherothrombosis*. 2019; 1:53-61. DOI: <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2019-1-53-61>

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

В 2018 г. в Российской Федерации был официально зарегистрирован специфический антагонист дабигатрана – идаруцизумаб (Праксбайнд®). С его появлением на рынке появились новые возможности управления антикоагулянтной активностью широкого используемого в настоящее время дабигатрана этексилата.

Как известно, дабигатран является единственным прямым ингибитором тромбина, разрешенным в клинической практике, и первым среди других пероральных антикоагулянтов, продемонстрировавших большую эффективность и безопасность, чем варфарин, для профилактики тромбоэмболических осложнений пациентов с фибрилляцией предсердий [1], а также обладает аналогичной эффективностью и безопасностью для пациентов с венозными тромбоэмболическими осложнениями [2].

Дабигатрана этексилат является предшественником активной формы дабигатрана. После приема внутрь дабигатрана этексилат быстро всасывается в ЖКТ и путем гидролиза превращается в дабигатран. Дабигатран является конкурентным обратимым прямым ингибитором тромбина. После перорального применения дабигатрана Стах достигается в течение 0,5–2 ч.

Эффективность и безопасность дабигатрана была убедительно показана в многоцентровом клиническом рандомизированном исследовании III фазы RE-LY [1]. В него было включено 18 113 пациентов с неклапанной фибрилляцией и трепетанием предсердий, у которых имелся как минимум один фактор риска инсульта

(инсульт, транзиторная ишемическая атака или системная эмболия в анамнезе, фракция выброса левого желудочка $\leq 40\%$ или застойная сердечная недостаточность II–IV функционального класса по NYHA в течение последних 6 месяцев, артериальная гипертензия, возраст ≥ 75 лет или возраст 65–74 года в сочетании с сахарным диабетом или коронарной болезнью сердца). Пациенты двух основных групп получали дабигатран в дозах 110 или 150 мг два раза в день, а пациенты контрольной группы – варфарин, дозу которого подбирали на основании МНО (целевой диапазон 2,0–3,0).

Дабигатран в дозе 110 мг дважды в день не уступал антагонистам витамина К по эффективности предотвращения инсульта и системных эмболий при более низкой частоте кровотечений, а дабигатран в дозе 150 мг дважды в день показал превосходство по частоте ишемических инсультов, более низкий уровень инсульта и системной эмболии по сравнению с АВК при сопоставимой частоте больших кровотечений. При этом терапия дабигатраном в дозе 150 мг два раза была связана со значимым снижением сердечно-сосудистой смертности и тенденцией к снижению общей смертности на 12% ($p = 0,051$). В исследовании RE-LY ABLE при длительном лечении частота инсульта и системных эмболий на фоне терапии дабигатраном оставалась низкой и сопоставимой с таковой в первичном исследовании [3]. Эффективность дозы 150 мг дважды в день в сравнении с группой варфарина сохраняется для всех возрастных

групп, а прием дозы 110 мг дважды в день может улучшить профиль безопасности у лиц пожилого возраста [4].

Согласно инструкции к препарату Прадакса® доза 110 мг дважды в день показана пациентам для профилактики венозных тромбозов у больных после ортопедических операций при клиренсе креатинина выше 50 мл/мин, а также для профилактики инсульта и системных тромбозов у пациентов старше 80 лет. Снижение дозы дабигатрана до 110 мг дважды в день также возможно по усмотрению врача в следующих ситуациях: повышенный риск кровотечения (3 и более балла по шкале HAS-BLED), сопутствующее применение с активными ингибиторами P-гликопротеина (амиодарон, хинидин, верапамил), клиренс креатинина 30–50 мл/мин или при сочетании данных факторов. Все остальные пациенты должны получать дозу 150 мг дважды в день, так как только эта доза показала снижение частоты ишемических инсультов в сравнении с группой варфарина [5].

Необходимо отметить, что в исследовании RE-LY рандомизация на группы 150 мг дважды в день и 110 мг дважды в день происходила случайным образом и не зависела от возраста больного, риска кровотечений и сопутствующей терапии. Поэтому в 2014 г. был проведен post-hoc-анализ исследования RE-LY [6], в котором показано, что было бы, если бы дабигатран назначался в соответствии с официальной инструкцией препарата в сравнении с хорошо контролируемым лечением варфарином (МНО 2–3; среднее время в терапевтическом диапазоне 67,3%). Было продемонстрировано, что в группе, где дабигатран назначался согласно инструкции, отмечено значительное снижение первичной конечной точки по эффективности, такой как частота инсульта и системной эмболии (относительное снижение риска на 26%). Было отмечено снижение риска и по вторичным конечным точкам: геморрагического инсульта

на 78%, смерти от всех причин на 14%, смерти от сердечно-сосудистых заболеваний на 20%. Также положительные результаты были получены и при оценке конечных точек по безопасности: относительное снижение риска больших кровотечений на 15%, жизнеугрожающих кровотечений на 28%, внутричерепных кровотечений на 72%, всех кровотечений на 14% в сравнении с варфарином. Лишь по частоте желудочно-кишечных кровотечений преимуществ выявлено не было.

Данный анализ подтвердил превосходство дабигатрана в дозе 150 мг дважды в день над варфарином в профилактике ишемического инсульта и системной эмболии. Рекомендованные дозы дабигатрана показали значительное преимущество в снижении на 14% общей смертности и на 20% сердечно-сосудистой смертности.

В группе недолеченных пациентов, получавших 110 мг дважды в день (при рекомендованных 150 мг дважды в день), как и ожидалось, отмечено снижение частоты кровотечений. А в группе перелеченных (150 мг дважды в день при рекомендованной дозе 110 мг дважды в день) продемонстрирована тенденция к росту частоты кровотечений в сравнении с группой варфарина. Любая из рекомендованных доз дабигатрана приводит к снижению частоты внутричерепных кровоизлияний на 72%.

Необходимо отметить, что данный анализ имеет ряд ограничений, в частности, при разделении групп дабигатрана не учитывалась функция почек. А в связи с тем, что дабигатран имеет преимущественно почечный путь элиминации, это может играть важную роль в оценке риска кровотечений.

Таким образом, грамотное и взвешенное назначение дабигатрана для профилактики тромбоэмболических осложнений у больных с фибрилляцией предсердий может повысить как эффективность, так и безопасность терапии.

В течение последнего десятилетия число пациентов, которым назначается дабигатран,

неуклонно растет. Это пациенты с фибрилляцией предсердий, венозными тромбозами, а также перенесшие ортопедические операции. А значит, все чаще в клинической практике лечащие врачи будут сталкиваться с ситуациями, когда необходимо как можно быстрее нивелировать его антикоагулянтное действие. Основными методами, используемыми в клинической практике, являются переливание свежзамороженной плазмы (требуются большие дозы 15–20 мл/кг), концентрат протромбинового комплекса, рекомбинантные факторы свертывания и др., однако действие их отсрочено и неспецифично. Одна из самых грозных ситуаций – это развитие больших и жизнеугрожающих кровотечений на фоне терапии пероральными антикоагулянтами. Несмотря на высокий профиль безопасности дабигатрана, даже в исследовании RE-LY частота больших кровотечений за год составила 3,36% в группе варфарина в сравнении с 2,71% на фоне 110 мг дважды в день дабигатрана ($p = 0,003$) и 3,11% на фоне 150 мг дважды в день дабигатрана ($p = 0,31$), а частота геморрагических инсультов была, соответственно, 0,38%, 0,12% ($p < 0,001$) и 0,10% ($p < 0,001$). Показано, что для любого врача страх перед возникновением крупного кровотечения в четыре раза выше, чем страх перед любым тромбозом осложнением назначаемого пероральную антикоагулянтную терапию [7]. Другой проблемой применения прямых пероральных антикоагулянтов является необходимость в проведении экстренных оперативных вмешательств или инвазивных манипуляций, сроки проведения которых не могут быть отложены больше чем на 12–24 часа. Быстрое прекращение антикоагулянтного действия препарата также становится чрезвычайно важным при возникновении показаний к проведению системного тромболизиса при остром коронарном синдроме с подъемом сегмента ST, ишемическом инсульте или тромбозе легочной артерии высокого риска.

Учитывая большую значимость этой проблемы, был разработан и внедрен в клиническую практику специфический антагонист дабигатрана – идаруцизумаб.

Идаруцизумаб – это специфический антагонист дабигатрана, который представляет собой фрагмент человеческого моноклонального антитела (Fab), связывающийся с дабигатраном с высокой аффинностью, превосходящей связывающую способность дабигатрана к тромбину примерно в 300 раз. Идаруцизумаб прочно и специфично связывается с дабигатраном и его метаболитами и нейтрализует антикоагулянтный эффект в соотношении 1:1 в условиях как *in vitro*, так и *in vivo*. Действие его высокоспецифично, он не оказывает протромботического действия, так как препарат не связывается с другими факторами свертывания и тромбоцитами [8, 9]. Комплекс «идаруцизумаб – дабигатран» характеризуется высокой скоростью образования и является очень стабильным.

К настоящему времени с идаруцизумабом проведено несколько рандомизированных исследований I фазы и одно III фазы. Первым стало рандомизированное плацебо-контролируемое двойное слепое исследование I фазы. В нем приняли участие 47 здоровых мужчин-добровольцев в возрасте от 18 до 45 лет с нормальным индексом массы тела и без значимых сопутствующих заболеваний, которые были разделены на 4 группы в зависимости от дозы идаруцизумаба (1, 2, 4 и 5 + 2,5 г) [10]. Все участники получали дабигатран в дозе 110 мг 2 раза в день в течение 3 суток. Идаруцизумаб в одной из доз или плацебо вводился внутривенно на четвертые сутки. Как показало это исследование, на фоне инфузии всех доз идаруцизумаба (за исключением инфузии 1 г) отмечалась быстрая и полная нормализация разведенного тромбинового времени как основного показателя действия дабигатрана. Также не было отмечено прокоагулянтных эффектов.

В 2017 г. были опубликованы окончательные результаты исследования III фазы, в котором

оценивали эффективность и безопасность идаруцизумаба в случае развития неконтролируемого, жизнеугрожающего кровотечения или потребности в экстренном хирургическом вмешательстве у пациентов, принимающих дабигатран (REVERSE-AD) [11, 12]. В многоцентровое проспективное когортное исследование было включено 503 пациента старше 18 лет, получавших дабигатран. Все пациенты были разделены на 2 группы. В первую группу вошли 310 пациентов с жизнеугрожающим или неконтролируемым кровотечением, которые нуждались в прекращении антикоагулянтного действия дабигатрана. У больных было зарегистрировано 45,5% желудочно-кишечных кровотечений, 32,6% внутричерепных кровоизлияний, 25,9% кровотечений на фоне травмы; из них 88% расценивалось как жизнеугрожающие, в 20% случаев потребовалось хирургическое вмешательство, а в 40% отмечалась нестабильность гемодинамики. Во вторую группу было включено 202 пациента, которым было показано экстренное оперативное вмешательство или иная инвазивная процедура. Необходимо отметить, что по этическим соображениям группы плацебо в данном исследовании не было, также не было критериев исключения. Большинство включенных в исследование получали дабигатран с целью профилактики тромбозомболических осложнений при фибрилляции предсердий. Обращает на себя внимание, что это были коморбидные возрастные пациенты (медиана 78 лет), почти у половины больных клиренс креатинина был менее 50 мл/мин. В обеих группах идаруцизумаб вводился в суммарно дозе 5 г в виде двух инфузий по 2,5 г с интервалом времени не более 15 минут. Также по протоколу допускалось повторное введение идаруцизумаба у пациентов с продолжающимся или рецидивировавшим кровотечением при подозрении на неполное купирование антикоагулянтной активности дабигатрана (дополнительную

дозу идаруцизумаба получили 7 пациентов, две дополнительные дозы – 1 пациент). Первичной конечной точкой эффективности был максимальный процент нейтрализации антикоагулянтного эффекта дабигатрана вплоть до 4 часов после второй инфузии идаруцизумаба. Лабораторный контроль проводился на основании показателей разведенного тромбинового времени и экаринового времени свертывания. Также оценивалась клиническая эффективность введения антагониста дабигатрана: в первой группе определяли время остановки кровотечения и состояние гемодинамики через 30 минут, через 1, 2, 4, 12 и 24 часа. Во второй группе оценивался периперационный гемостаз по субъективному мнению хирурга. В исследовании также оценивалась частота тромботических осложнений и смертельных случаев в первые 90 дней от момента включения в исследование.

В первой группе в течение 24 часов у 67,7% включенных больных было отмечено прекращение кровотечения (медиана времени 2,5 часа). Во второй группе среднее время от введения идаруцизумаба до начала оперативного лечения составило 1,6 часа. Ни у одного пациента не было выявлено тяжелого нарушения гемостаза в периперационном периоде. В первые 30 и 90 суток наблюдения оценивались ишемические события, которые произошли у 4,8 и 6,8 пациентов соответственно (0,6% – смертельные). Большинство этих событий произошло в первые 72 ч после включения в исследование, пока терапия дабигатраном не была продолжена. Смертность (в течение 90 суток) составила 18,8% в первой группе и 18,9% – во второй (большинство событий произошло в первые 5 дней).

Что касается применения идаруцизумаба в реальной клинической практике, то в последние годы постепенно накапливается опыт его применения у больных как с продолжающимися кровотечениями [13, 14], так и перед проведением оперативных вмешательств, в том числе

у пациентов с острым повреждением почек [15, 16]. Отдельно стоит отметить, что все чаще появляются сообщения об использовании идаруцизумаба для нейтрализации эффекта дабигатрана у больных, которым показано выполнение экстренной тромболитической терапии [17–20]. Опубликован опыт применения идаруцизумаба у 10 пациентов, которым выполнялась трансплантация сердца, и у пациентов с передозировкой дабигатрана [21, 22].

Для антагонистов Ха-фактора (ривароксабана, апиксабана и эдоксабана) также разработан антидот – андексанет альфа, который является молекулой каталитически неактивного модифицированного человеческого рекомбинантного Ха-фактора и высокоаффинно связывает прямые ингибиторы Ха-фактора, дозозависимо блокируя их действие. В 2019 г. были опубликованы результаты исследования ANNEXA-4 [23], подтверждающие клиническую эффективность андексанета. В исследование было включено 352 больных, у которых было диагностировано большое кровотечение в течение 18 часов после приема одного из антагонистов Ха-фактора. У 64% было диагностировано внутричерепное кровоизлияние, у 26% – желудочно-кишечное кровотечение. У 82% больных удалось добиться полного или удовлетворительного гемостаза через 12 часов от введения антидота. Частота смертельных исходов составила 14%, ишемических событий – 10%. Однако необходимо отметить, что в исследование включались только пациенты с большими кровотечениями, а введение препарата происходило в виде болюса 400 или 800 мг с последующей инфузией в течение 2 ч со скоростью 4 или 8 мг/мин. Таким образом, нет данных об эффективности и безопасности использования андексанета у больных, которым требуется экстренное оперативное вмешательство или иная инвазивная процедура. При этом длительность инфузии андексанета может отсрочить проведение экстренных вмешательств или проведение тромболитической

терапии, когда каждый час промедления может значительно ухудшить исход заболевания.

На основании полученных данных уже в 2016 г. в Европейских рекомендациях по ведению пациентов с фибрилляцией предсердий обсуждалось применение антидотов, а именно использование идаруцизумаба только в случае большого или жизнеугрожающего кровотечения на фоне терапии дабигатраном [24]. Аналогичный подход по лечению кровотечений у пациентов, принимающих пероральные антикоагулянты, был предложен Американской коллегией кардиологов в 2017 г., в котором использование антидотов было рекомендовано только тогда, когда кровотечение произошло в критическом месте или в случае опасности для жизни [25]. Данные рекомендации нашли отражение и в практическом руководстве European Heart Rhythm Association – 2018, однако там возможность введения идаруцизумаба оговаривается и при умеренно-тяжелых кровотечениях [26]. В конце 2018 г. опубликован согласительный документ российских экспертов об особенностях оказания экстренной и неотложной помощи пациентам, получающим прямые оральные антикоагулянты [27]. В нем обсуждаются общие принципы оказания помощи таким пациентам и подчеркивается, что наличие специфического антагониста дабигатрана может служить одним из аргументов в пользу выбора этого препарата для больных, у которых очевиден высокий риск экстренных хирургических вмешательств и процедур, в том числе у пациентов группы высокого риска по травматизму (водители, пациенты, занимающиеся видами спорта, сопряженными с высоким риском травм, пациенты с высоким риском падений), у пациентов с высоким риском развития острого коронарного синдрома, у которых может возникнуть необходимость выполнения экстренного ЧКВ или экстренного кардиохирургического вмешательства, пациенты с высоким риском инсульта, у которых в случае развития ишемического

инсульта может потребоваться срочная нейтрализация антикоагулянтного эффекта для возможности выполнения тромболиза, а также у пациентов с высоким риском кровотечений.

Преимущества и эффективность применения идаруцизумаба не вызывают сомнения. Однако если нейтрализация эффекта дабигатрана перед проведением вмешательства или тромболиза представляется очевидной, то использование его при тяжелых и жизнеугрожающих состояниях может рассматриваться только как компонент лечения, с акцентом

в первую очередь на механической остановке кровотечения. Также продолжает обсуждаться вопрос о возможном повышении частоты тромбозмболических осложнений на фоне прекращения антикоагулянтного действия дабигатрана [28–30]. В настоящее время требуется получение новых дополнительных результатов исследований, в том числе применения идаруцизумаба в реальной клинической практике, для определения более четких показаний к его использованию.



ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S., Eikelboom J., Oldgren J., Parekh A., Pogue J., Reilly P.A., Themeles E., Varrone J., Wang S., Alings M., Xavier D., Zhu J., Diaz R., Lewis B.S., Darius H., Diener H.C., Joyner C.D., Wallentin L. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361:1139-1151.
- Schulman S., Kearon C., Kakkar A.K., et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2009;361 (24):2342-2352.
- Connolly S.J., Wallentin L., Ezekowitz M.D., Eikelboom J., et al. The long-term multicenter observational study of dabigatran treatment in patients with atrial fibrillation (RELY-ABLE) study. *Circulation.* 2013;128:237-243.
- Eikelboom J.W., Wallentin L., Connolly S.J., et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation.* 2011;123:2363-2372.
- Huisman M.V., Lip G.Y., Diener H.C., et al. Dabigatran etexilate for stroke prevention in patients with atrial fibrillation: resolving uncertainties in routine practice. *Thromb Haemost.* 2012;107:838-847.
- Lip G.Y., Clemens A., Noack H., Ferreira J., Connolly S.J., Yusuf S. Patient outcomes using the European label for dabigatran. A post-hoc analysis from the RE-LY database. *Thromb Haemost.* 2014 May 5;111 (5):933-42.
- Raparelli V., Proietti M., Cangemi R., Lip G.Y., Lane D.A., Basili S. Adherence to oral anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation. Focus on non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Thromb Haemost.* 2017;117 (2):209-218.
- Schiele F., van Ryn J., Canada K. et al. A specific antidote for dabigatran: functional and structural characterization. *Blood.* 2014;121 (18):3554-3562.
- Becker R.C. The biochemistry, enzymology and pharmacology of non-vitamin K anticoagulant drug reversal agents and antidotes. *J. Thromb. Thrombolysis.* 2016;41:273-278.
- Glund S., Stangier J., Schmohl M., et al. Safety, tolerability, and efficacy of idarucizumab for the reversal of the anticoagulant effect of dabigatran in healthy male volunteers: a randomised, placebo-controlled, double-blind phase 1 trial. *Lancet.* 2015;386 (9994):680-690.
- Pollack C.V., Reilly P.A., Eikelboom J., et al. Idarucizumab for dabigatran reversal. *N Engl J Med Overseas Ed.* 2015;373 (6):511-520.
- Pollack C.V., Reilly P.A., van Ryn J., et al. Idarucizumab for dabigatran reversal – full cohort analysis. *N Engl J Med.* 2017;377 (5):431-441.
- van der Wall S.J., van Ryn J., van den Bemt Kruip M.J. H. A., Meijer K., Boome L., T. A., Alings M.W., Tieleman P., Westerweel P.E., Klok F.A., Huisman M.V.; Performance of idarucizumab as antidote of dabigatran in daily clinical practice. *EP Europace.* 2019 March 1;21 (3):414-420.
- van der Wall S.J., Lopes R.D., Aisenberg J., Reilly P., van Ryn J., Glund S., Elsaesser A., Klok F.A., Pollack C.V., Huisman M.V. Idarucizumab for Dabigatran Reversal in the Management of Patients With Gastrointestinal Bleeding. *Circulation.* 2019 Feb 5;139 (6):748-756.
- Marino K. K., Santiago R.A., Dew R.B., et al. Management of dabigatran-associated bleeding

- with two doses of idarucizumab plus hemodialysis. *Pharmacotherapy*. 2016;36 (10):e160 – e165.
16. Vidal J., De Palma R., Forouzan L. Reversal of Dabigatran Bleeding and Coagulopathy Using Idarucizumab in a Patient With Acute Kidney Injury. *P T*. 2018;43 (12):748-749.
 17. Diener H.C., et al. Thrombolysis and thrombectomy in patients treated with dabigatran with acute ischemic stroke: expert opinion. *Int J Stroke*. 2017;12 (1):9-12.
 18. Pikija S., et al. 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.
 19. Cappellari M., et al. Intravenous thrombolysis for stroke after Dabigatran reversal with idarucizumab: an update. *J Thromb Thrombolysis*. 2017;43 (4):528-529.
 20. Baule A., Cabigiosu F., Zanda B., Sanna A., Mongili C., Manca A. Thrombolysis in Acute Ischemic Stroke after Idarucizumab for Dabigatran Etxilate Reversal in Elderly: A Case Report. *J Vasc Interv Neurol*. 2018;10 (2):15-17.
 21. van Keer J.M., Vanassche T., Droogne W., Rex S., Rega F., van Cleemput J. and Verhamme P. Idarucizumab for the reversal of dabigatran in patients undergoing heart transplantation. *Eur J Heart Fail*. 2019;21:129-131.
 22. Yip L. et al. Idarucizumab dosing in patients with excessive dabigatran body burden. *British Journal of Anaesthesia*. 2019;122 (2):e20-e22. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bja.2018.10.027>.
 22. Connolly S.J., Crowther M., Eikelboom J.W., et al. ANNEXA-4 Investigators. Full Study Report of Andexanet Alfa for Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. *N Engl J Med*. 2019 Feb 7.
 24. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D., et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016;37 (38):2893-2962.
 25. Tomaselli G.F., Mahaffey K.W., Cuker A., et al. 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Management of Bleeding in Patients on Oral Anticoagulants. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70 (24):3042-3067.
 26. Steffel J., Verhamme P., Potpara T.S., et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *European Heart Journal*. 2018 April 21;39 (16):1330-1393.
 27. Ревишвили А.Ш., Шляхто Е.В., Замятин М.Н. и др. Особенности оказания экстренной и неотложной медицинской помощи пациентам, получающим прямые оральные антикоагулянты. Согласительный документ междисциплинарной группы экспертов. *Вестник аритмологии*. 2018;92: 59-72. [Revishvili A.Sh., Shlyakhto E.V., Zamyatin M.N. et al. Features of urgent and emergency medical care for patients receiving direct oral anticoagulants. Interdisciplinary Expert Consensus Document. *Vestnik Aritmologii*. 2018;92:59-72.] (In Russ).
 28. Niessner A., Tamargo J., Morais J., et al. Reversal strategies for non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: a critical appraisal of available evidence and recommendations for clinical management—a joint position paper of the European Society of Cardiology Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy and European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. *Eur Heart J*. 2017;38 (22):1710-1716.
 29. Salzano A., Proietti M., D'Assante R., Saldamarco L., Cittadini A., Paladino F. Bleeding related to non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in emergency department: A «Real-world» snapshot from Southern Italy. On behalf of MIRC-NOAC study group. *Eur J Intern Med*. 2018;48: e21 – e24.
 30. Levy J.H., Douketis J., Weitz J.I. Reversal agents for non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Nat Rev Cardiol*. 2018;15 (5):273–281.

Поступила / Received 09.04.2019

DOI: <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2019-1-62-71>

АСПЕКТЫ МНОГОКОМПОНЕНТНОЙ ТЕРАПИИ И ПЕРИОПЕРАЦИОННОЙ ТАКТИКИ У БОЛЬНОГО ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ, ПОЛУЧАЮЩЕГО ТЕРАПИЮ РИВАРОКСАБАНОМ. КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

О.А. Землянская, Е.С. Кропачева

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

Информация об авторах:

Землянская Оксана Александровна – к.м.н., отдел клинических проблем атеротромбоза Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (916) 563–77–38; e-mail: zemo@mail.ru

Кропачева Екатерина Станиславовна – к.м.н., отдел клинических проблем атеротромбоза Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (495) 150–44–19; e-mail: KateKrab@list.ru

Резюме

Применение современных пероральных антикоагулянтов связано со значительным снижением риска инсульта и системных эмболий у больных фибрилляцией предсердий и тем самым с увеличением продолжительности жизни пациентов. Именно поэтому на протяжении длительной антикоагуляции актуальными являются многокомпонентная терапия и периоперационная тактика, аспекты которых представляются одними из самых сложных с практической точки зрения. Данное клиническое наблюдение представляет собой иллюстрацию ведения больного фибрилляцией предсердий высокого тромбоземболического риска, получающего терапию ривароксабаном и имеющего показания к проведению катетерной абляции и многокомпонентной антитромботической терапии.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, многокомпонентная антитромботическая терапия, ривароксабан, катетерная абляция

Для цитирования: Землянская О.А., Кропачева Е.С. Аспекты многокомпонентной терапии и периоперационной тактики у больного фибрилляцией предсердий, получающего терапию ривароксабаном. Клиническое наблюдение. *Атеротромбоз*. 2019;62-71. DOI: <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2019-1-62-71>

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ASPECTS OF MULTICOMPONENT THERAPY AND PERIOPERATIVE TACTICS IN A PATIENT WITH ATRIAL FIBRILLATION RECEIVING RIVAROXABAN THERAPY. CLINICAL OBSERVATION

Oksana A. Zemlyanskaya, Ekaterina S. Kropacheva

Federal state budget organization «National medical research center of cardiology» of the Ministry of healthcare of the Russian Federation: 121552, Moscow, 3rd Cherepkovskaya St., house 15A

Author credentials:

Zemlyanskaya Oksana Aleksandrovna – Cand. of Sci. (Med.), Department of Clinical Problems of Atherothrombosis of the Institute of Clinical Cardiology named after A.L. Myasnikov, Federal state budget organization «National medical research center of cardiology» of the Ministry of healthcare of the Russian Federation; tel.: +7 (916) 563-77-38; e-mail: zemo@mail.ru

Kropacheva Ekaterina Stanislavovna – Cand. of Sci. (Med.), Department of Clinical Problems of Atherothrombosis of the Institute of Clinical Cardiology named after A.L. Myasnikov, Federal state budget organization «National medical research center of cardiology» of the Ministry of healthcare of the Russian Federation; tel.: +7 (495) 150-44-19; e-mail: KateKrab@list.ru

Abstract

The use of modern oral anticoagulants is associated with a significant reduction in the risk of stroke and systemic embolism in patients with atrial fibrillation, and thus with an increase in the life expectancy of patients. That is why multicomponent therapy and perioperative tactics are actual during prolonged anticoagulation, the aspects of which seem to be one of the most difficult from the practical point of view. This clinical observation is an illustration of the management of a patient with atrial fibrillation at high thromboembolic risk who is receiving Rivaroxaban therapy and who has indications for catheter ablation and multicomponent antithrombotic therapy.

Keywords: atrial fibrillation, multicomponent antithrombotic therapy, rivaroxaban, catheter ablation

For citing: Zemlyanskaya O.A., Kropacheva E.S. Aspects of multicomponent therapy and perioperative tactics in a patient with atrial fibrillation receiving Rivaroxaban therapy. Clinical observation. *Atherothrombosis*. 2019:62-71. DOI: <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2019-1-62-71>

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

ВВЕДЕНИЕ

Фибрилляция предсердий (ФП) – самое распространенное нарушение ритма сердца, ее число достигает 1–2% в популяции и увеличивается с возрастом пациентов. Важнейшей проблемой для больных с ФП является повышение риска ишемического инсульта (ИИ) и системных тромбоэмболий (СЭ). Известно, что около 15–20% от всех инсультов связано с ФП, а в структуре всех инсультов среди пациентов с фибрилляцией предсердий 75% приходится на кардиоэмболические. Включая преходящие нарушения мозгового кровообращения, а также «немые» инсульты, выявляемые ретроспективно с помощью компьютерной томографии у трети пациентов ФП, частота мозговой ишемии у этой категории больных составляет около 7% в год [1].

Основой стратификации риска инсульта и системных эмболий у больных ФП является шкала CHA₂DS₂-VASc. В соответствии с современными рекомендациями с целью профилактики инсульта и системных эмболий пациентам назначают пероральные антикоагулянты, показанные больным мужского пола с суммой баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 и женщинам с суммой баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc ≥ 3. Назначение пероральных антикоагулянтов следует рассматривать у мужчин с суммой баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc = 1 и женщин с суммой баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc = 2, учитывая

индивидуальный риск и предпочтения больного.

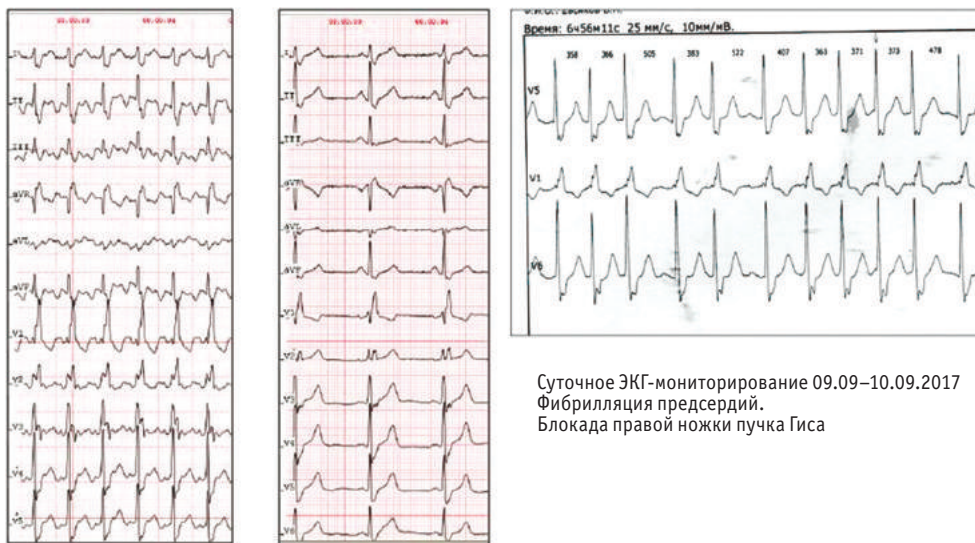
ФП тесно связана с ишемической болезнью сердца (ИБС). Анализ регистра REACH, включившего более 60 000 больных со стабильными проявлениями атеротромбоза, показал, что у данной категории пациентов частота ФП составляет 10,3% [2]. Число пациентов ФП, подвергаемых чрескожным коронарным вмешательствам (ЧКВ) в связи с клиническими проявлениями у них ИБС, ежегодно увеличивается, что требует принятия решения о коррекции антитромботической терапии.

Не являясь непосредственно жизнеугрожающей аритмией, ФП зачастую плохо переносится больным, вызывая одышку, слабость, ограничивая привычную активность. Совершенствование методик хирургического лечения привело к тому, что с каждым годом увеличивается число пациентов, подвергаемых катетерным вмешательствам, которые, не будучи полостной операцией, тем не менее связаны с риском периперационных кровотечений.

Пожалуй, самыми сложными и дискуссионными аспектами длительной антикоагуляции является многокомпонентная терапия и периперационная тактика, иллюстрацией которых и является данный клинический случай.

Больной Е., 79 лет, был госпитализирован в ФГБУ НМИЦ кардиологии осенью 2017 г. в связи с жалобами на приступы частого неритмичного сердцебиения, сопровождающиеся

РИСУНОК 1. ЭКГ больного Е., 79 лет в динамике
FIGURE 1. Patient's E., 79 years old, ECG in dynamics



06.09.2017
 Трепетание предсердия
 с проведением 2:1 с ЧСЖ
 150 в минуту. Блокада
 правой ножки пучка Гиса

07.09.2017
 Синусовый ритм с ЧСС 64
 в минуту. Блокада правой
 ножки пучка Гиса

Суточное ЭКГ-мониторирование 09.09–10.09.2017
 Фибрилляция предсердий.
 Блокада правой ножки пучка Гиса

одышкой, слабостью, гипотонией, головокружением и неустойчивостью при ходьбе (рис. 2).

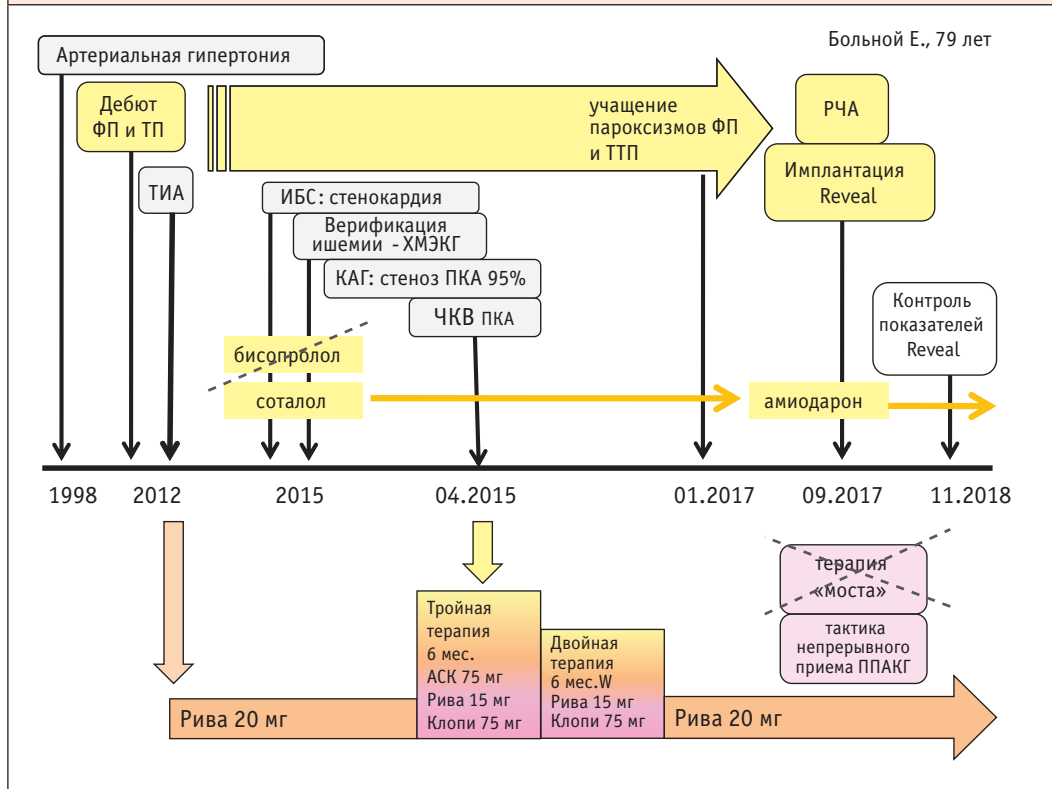
На ЭКГ при поступлении был зарегистрирован пароксизм типичного трепетания предсердий (ТП) с проведением 2:1 с частотой сокращения желудочков 150 в минуту. При дальнейшем наблюдении по данным суточного ЭКГ-мониторирования, наряду с типичным ТП, отмечались пароксизмы фибрилляции предсердий (рис. 1).

В анамнезе у больного длительно имела артериальная гипертония. Впервые о нарушениях ритма сердца стало известно в 2012 г., когда пароксизмы фибрилляции и трепетания предсердий были зарегистрированы на серии ЭКГ и подтверждены по данным суточного мониторинга ЭКГ. В том же 2012 г. больной перенес транзиторную ишемическую атаку

в бассейне средней мозговой артерии, протекавшую с симптомами правостороннего гемипареза и нарушения речи, регрессировавшими в течение суток. Пациент был госпитализирован в стационар, однако нейровизуализация не проводилась.

В 2015 г. у больного появилась и постепенно прогрессировала клиника стенокардии, по данным суточного ЭКГ-мониторирования была отмечена ишемическая динамика ЭКГ, что потребовало проведения коронароангиографии (КАГ), выявившей гемодинамически значимое поражение правой коронарной артерии. Одновременно было проведено чрескожное коронарное вмешательство с ее стентированием. Тогда же на фоне назначения бисопролола 5 мг/сут по данным суточного ЭКГ-мониторирования регистрировалась

РИСУНОК 2. Анамнез больного Е., 79 лет
FIGURE 2. Clinical case of patient E., 79 years old



ФП – фибрилляция предсердий; ТП – трепетание предсердий; ТИА – транзиторная ишемическая атака; ХМЭКГ – холтеровское мониторирование ЭКГ; КАГ – коронароангиография; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; РЧА – радиочастотная абляция; ППАКГ – прямые пероральные антикоагулянты; рива – ривароксабан, АСК – ацетилсалициловая кислота, клопи – клопидогрел

непрерывно рецидивирующая фибрилляция предсердий, в связи с чем в качестве антиаритмического препарата был выбран соталол в дозе 120 мг/сут.

Одним из самых обсуждаемых вопросов является многокомпонентная антитромботическая терапия. Проведение стентирования требует назначения больному двойной антиагрегантной терапии, включающей аспирин и блокатор P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов, с целью профилактики тромбоза стента. Проведение ЧКВ у больного ФП, имеющего высокий

риск инсульта и системных эмболий, является основанием для назначения тройной антитромботической терапии (ТАТ).

Наличие таких факторов риска, как возраст 77 лет, артериальная гипертония, ТИА в анамнезе, ИБС, позволяет отнести нашего пациента к категории высокого риска тромбоэмболических осложнений (по шкале CHADSVASc 6 баллов), что является абсолютным показанием для назначения пероральных антикоагулянтов: варфарина под контролем МНО или одного из прямых пероральных антикоагулянтов

(ППАКГ). ППАКГ, в отличие от варфарина, обла- дают предсказуемым эффектом, не требуют рутинного лабораторного контроля, а также характеризуются отсутствием значимых меж- лекарственных и пищевых взаимодействий. Эксперты выступают за приоритет назна- чения ППАКГ у пациентов без опыта приема антикоагулянтной терапии. Поэтому нашему пациенту в 2012 г. был назначен ривароксабан в дозе 20 мг/сут. Проведенное ЧКВ требовало назначения тройной антитромботической тера- пии, что повышает риск кровотечений более чем в три раза, независимо от типа используе- мого перорального антикоагулянта. В соответ- ствии с единым мнением, изложенным в совре- менных рекомендациях, и объединенным мне- нием экспертов доза ривароксабана в составе ТАТ должна быть 15 мг/сут.

До 2014 г. в составе тройной антитромботи- ческой терапии в качестве антикоагулянтного препарата рассматривался только варфарин. С 2014 г. применение ППАКГ у пациентов с ФП, подвергнутых плановому ЧКВ, было офици- ально допущено европейскими экспертами, а начиная с 2016 г. публикуются результаты рандомизированных исследований (PIONEER AF-PCI, REDUAL-PCI, AUGUSTUS), оценивающих безопасность различных стратегий примене- ния ППАКГ в составе многокомпонентной анти- тромботической терапии.

Необходимо подчеркнуть, что, несмотря на то что дизайн исследования PIONEER AF-PCI предусматривал сравнение тройной терапии (варфарин + клопидогрел + ацетилсалицило- вая кислота) с двойной терапией (риварокса- бан 15 мг + клопидогрел), назначение двойной антитромботической терапии всем пациентам ФП сразу после ЧКВ не поддерживается дейст- вующими рекомендациями.

Мнение об оптимальной длительности тройной антитромбоцитарной терапии после планового ЧКВ у больного ФП претерпело ряд существенных изменений за последние годы

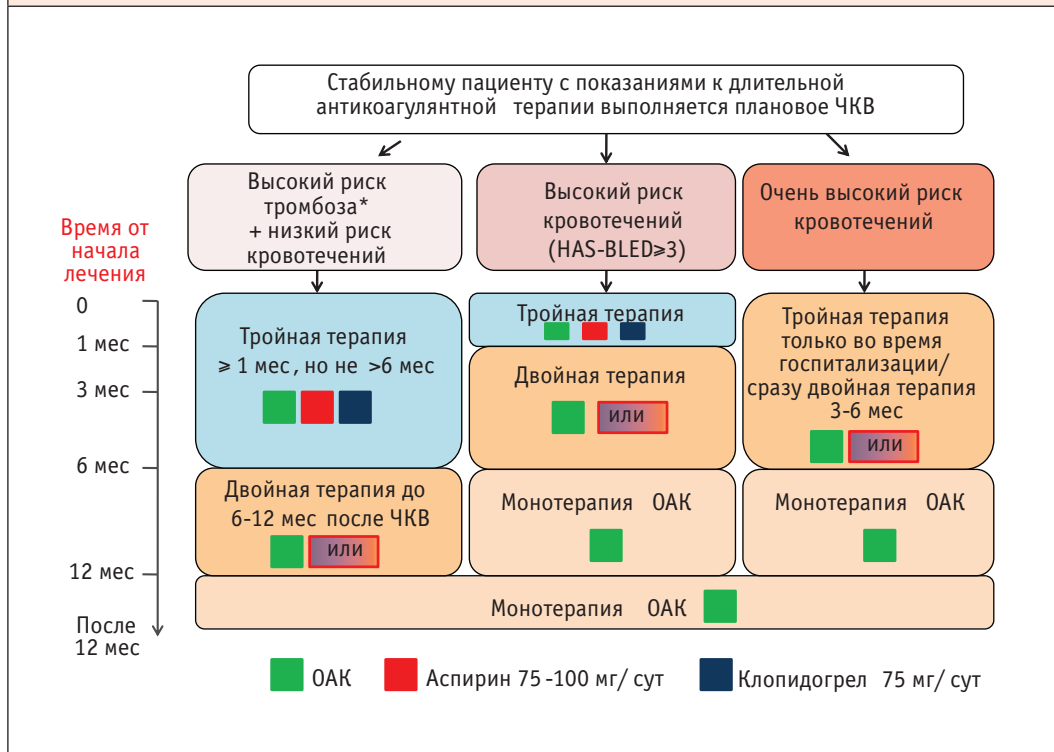
и продолжает оставаться предметом дискуссии. Факторами, способствующими удлинению ТАТ, являются использование стентов с лекарствен- ным покрытием 1-го поколения и наличие фак- торов риска тромботических осложнений (таких как стентирование ствола левой коронарной артерии или проксимального сегмента передней нисходящей артерии, бифуркационное стенти- рование, инфаркт миокарда или тромбоз стента в анамнезе, высокий балл по шкале SYNTAX). В пользу сокращения сроков ТАТ говорят высо- кий риск кровотечений и низкий атеротром- ботический риск (определенный в том числе с использованием шкал REACH или SYNTAX). По общему мнению экспертов, изложенному в коллегиальном документе 2018 г., длитель- ность ТАТ может быть от 1 до 6 месяцев, а мини- мальный срок может быть ограничен временем госпитализации с назначением двойной анти- тромботической терапии (комбинация полной дозы ППАКГ и клопидогрела) сразу после выпи- ски больного из стационара (рис. 3).

Таким образом, нашему пациенту была назначена тройная антитромботическая тера- пия в составе: ривароксабан 15 мг, клопидогрел 75 мг и ацетилсалициловая кислота 100 мг/сут сроком на 6 месяцев с дальнейшей рекоменда- цией принимать в течение 6 месяцев комбина- цию ривароксабана и клопидогрела.

23.04.2015 больной был выписан под наблю- дение кардиолога по месту жительства с реко- ментациями продолжить прием назначенной терапии: аспирин 100 мг, клопидогрел 75 мг, ривароксабан 15 мг, соталол 120 мг/сут (80 мг утром и 40 мг вечером), аторвастатин 20 мг, пантопразол по 40 мг перед завтраком.

При назначении ППАКГ принципиально важ- ным является назначения полной дозы ППАКГ, а сниженной дозы – только при наличии показаний. Наш больной по шкале CHA₂DS₂-VASc имел высокий риск тромбоэмболических осложне- ний – 6 баллов с ожидаемой частотой инсультов за год 9,8%, и с апреля 2016 г. (спустя год после

РИСУНОК 3. Тактика антитромботической терапии после ЧКВ у больных стабильной ИБС, получающих антикоагулянты
FIGURE 3. Antiplatelet therapy tactics after PCI in patients with stable CHD receiving anticoagulants



* Стент с лекарственным покрытием 1-го поколения, ЧКВ на стволе ЛКА/проксимальном сегменте ПНА, бифуркационное ЧКВ, повторный ИМ, тромбоз стента в анамнезе
 OAK – оральные антикоагулянты, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; РЧА – радиочастотная абляция; ЛКА – левая коронарная артерия, ПНА – передняя нисходящая артерия, ИМ – инфаркт миокарда

проведенного ЧКВ) доза ривароксабана в качестве монотерапии составила 20 мг/сут.

С начала 2017 г. у больного отмечалось учащение пароксизмов ФП и ТП, что и послужило основанием для госпитализации в 4 к/о осенью 2017 г. Назначение препаратов 1-го класса с целью удержания синусового ритма не представлялось возможным, учитывая наличие ИБС. Увеличение дозы соталолола было ограничено склонностью больного к гипотонии, а доза 120 мг/сут была неэффективна. Учитывая плохую субъективную переносимость нарушений ритма сердца, неэффективность

антиаритмической и пульсурежающей терапии, а также принимая во внимание желание больного, было принято решение об инвазивном лечении нарушений ритма сердца – абляции катетрикуспидального истмуса и изоляции устьев легочных вен (учитывая наличие у больного сочетания типичного трепетания предсердий и ФП). Электрофизиологические механизмы и анатомические субстраты развития данных аритмий в настоящее время хорошо изучены, и на их основе созданы инвазивные методики лечения нарушений ритма сердца (радиочастотная абляция аритмогенных зон

сердца, криотермическая изоляция устьев легочных вен).

Эффективность катетерных вмешательств при типичном трепетании предсердий достаточно высока и составляет более 90% [3]. Однако после успешной РЧА кавотрикуспидального истмуса достаточно часто на первый план выходит ФП, которая может регистрироваться даже тогда, когда типичное ТП считалось единственной аритмией [4–6]. Частая встречаемость данных аритмий у одних и тех же пациентов привела к активному внедрению сочетанного интервенционного лечения – проведению радиочастотной абляции кавотрикуспидального истмуса и устьев легочных вен. Эффективность инвазивного лечения ФП не столь высока, как при типичном ТП, и составляет, по данным разных авторов, от 45 до 75% [7]. Согласно современным рекомендациям проведение катетерной абляции показано пациентам с симптомной пароксизмальной формой ФП, резистентной к лекарственной терапии (класс I, уровень доказательности В). При меньшем классе и уровне доказанности целесообразно говорить об абляции как вмешательстве «первой линии лечения» у молодых больных с симптомной пароксизмальной или персистирующей формой фибрилляции предсердий и трепетанием левого предсердия (класс IIa, уровень доказательности В) [8].

Проведение операций и инвазивных процедур повышает риск периоперационных геморрагических осложнений, и в соответствии с современными представлениями все вмешательства делятся на категории минимального, низкого и высокого риска кровотечений. Современные рекомендации выступают против использования «терапии моста» (т.е. назначения низкомолекулярного гепарина на время отмены перорального антикоагулянта) для больных, получающих терапию ППАКГ, говоря о том, что в большинстве случаев ППАКГ можно отменить за 24–48 часов до проведения

операции (определяющим является тип вмешательства и функция почек).

Убедительные доказательства небезопасности «терапии моста» были получены в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании BRIDGE (Bridging Anticoagulation in Patients who Require Temporary Interruption of Warfarin Therapy for an Elective Invasive Procedure or Surgery) [9]. Тяжелые кровотечения в группе контроля и группе, получавшей низкомолекулярный гепарин (НМГ) на период кратковременной отмены варфарина в связи с хирургическим вмешательством, развились у 1,3 и 3,2% больных соответственно. Это указывает на статистически значимое преимущество отказа от «терапии моста» (ОР = 0,41 при 95% ДИ от 0,20 до 0,78; $p = 0,005$). При отсутствии замены варфарина на НМГ риск развития геморрагических осложнений был значительно меньше, их частота составляла 12 и 20,9% соответственно ($p < 0,001$). При этом статистически значимых различий между группами по частоте развития острого инфаркта миокарда, тромбоза глубоких вен и тромбоза эмболии легочной артерии, а также по общей смертности отмечено не было. Полученные данные доказали преимущество тактики непрерывания терапии пероральными антикоагулянтами в период выполнения вмешательства.

Проведение вмешательства на левом предсердии (такого как изоляция устьев легочных вен по поводу ФП или нетипичного ТП) связано как с высоким риском периоперационных кровотечений, так и с высоким риском тромбоза эмболических осложнений, чему способствуют транссептальная пункция, установка катетеров-электродов, а главное – создание большой зоны повреждения эндотелия предсердий. Кроме того, транзитная механическая дисфункция предсердий, развивающаяся после абляции, т.н. stunning, приводит к парадоксальному снижению скорости кровотока в ушке и полости левого предсердия

и тромбообразованию. По данным ретроспективных многоцентровых исследований, частота развития тромбоемболий при катетерном вмешательстве составляет от 0 до 7%, а инсультов в пери- и послеоперационном периоде РЧА – до 0,6% (данные консенсуса экспертов по хирургической и катетерной абляции фибрилляции предсердий 2012 г.). На практике этот показатель существенно выше, поскольку в эту статистику не включаются выявляемые при МРТ «немые» инсульты, которые фиксируются, по разным данным, от 4 до 35% случаев [10, 11].

Поиск баланса между геморрагическими и тромбоемболическими осложнениями способствовал эволюции периоперационной тактики с отказом от «терапии моста» в пользу непрерывной терапии антикоагулянтами. Еще в рекомендациях 2012 г. говорится о необходимости проведения катетерной абляции у пациента, получающего варфарин, без отмены антикоагулянта. Тем не менее использование ППАКГ у больных, подвергаемых РЧА, долгое время основывалось на согласованном мнении экспертов [12].

Ретроспективный анализ данных больных Dillier R. et al. [13], получавших ривароксабан и подвергнутых катетерной абляции в период с февраля 2012 г. по май 2013 г., показал безопасность непрерывного приема ривароксабана (последний прием препарата был осуществлен за 2–12 часов до процедуры). Больших кровотечений и случаев тромбоза зарегистрировано не было, частота малых геморрагий составила 7%.

Проведенные в дальнейшем проспективные исследования подтвердили безопасность данного подхода [14, 15]. Тактика приема ривароксабана в день или вечером накануне процедуры с возобновлением в среднем через 6 часов после вмешательства показала сопоставимую безопасность и эффективность в сравнении с непрерывной терапией варфарином: инсультов

и смертельных осложнений зарегистрировано не было. В 2015 г. были опубликованы данные спланированного исследования VENTURE-AF, также подтвердившие сопоставимость профиля эффективности и безопасность непрерывной тактики назначения ривароксабана больным ФП, подвергаемым катетерным вмешательствам [16].

Согласно опубликованному на момент выполнения вмешательства соглашению экспертов ряда ведущих европейских медицинских обществ (HRS/EHRA/ECAS), в случае использования ППАКГ не следовало применять «терапию моста», поскольку она увеличивает риск кровотечения без преимущества в отношении профилактики тромбоемболических осложнений [8].

Перед РЧА больному была проведена ЧПЭХОКГ, подтвердившая отсутствие тромбоза полостей сердца. Последний прием ривароксабана был осуществлен накануне дня операции. Радиочастотная абляция устьев легочных вен и кавотрикуспидального истмуса (учитывая наличие у больного как ФП, так и типичного ТП) была выполнена по общепринятому стандартному протоколу. Процедура прошла без осложнений, и возобновление приема ривароксабана было осуществлено через 6 часов после стабилизации гемостаза.

По современным представлениям всем пациентам, подвергнутым РЧА или криоабляции, показана антикоагулянтная терапия как минимум на срок 2 месяца, после чего определяющим в продолжении или отмене терапии является риск по шкале CHA₂DS₂-VASc. В случае наличия 2 и более баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc показана длительная антикоагулянтная терапия, независимо от успеха удержания синусового ритма. Критериями успеха проведенного вмешательства следует считать отсутствие рецидивов или уменьшение количества и длительности эпизодов ФП, а также смягчение симптоматики. Оценка эффекта катетерной абляции, проводимая на основании жалоб

пациента, не всегда отражает действительность. Следует отметить, что около 11% больных утрачивают чувствительность к пароксизмам ФП. В то же время 13% больных субъективно воспринимают эпизоды правильного синусового ритма как аритмию, особенно в первые 10 дней после вмешательства [17]. С помощью таких методов анализа, как ЭКГ и суточное мониторирование ЭКГ, можно получить информацию только за короткий срок. Использование в клинической практике имплантируемых устройств для непрерывного мониторирования сердечного ритма позволяет объективно оценить частоту возникновения ФП за длительный (1–3 года) период наблюдения [18–21].

Нашему больному был имплантирован петлевой регистратор Reveal XT (Medtronic, US), показания с которого были сняты через 3, 6 и 12 месяцев. Контроль, выполненный 20.11.2018, показал, что катетерная абляция у нашего больного была эффективна, пароксизмов нарушения ритма сердца зафиксировано не было. Тем не менее данный факт для нашего пациента не может рассматриваться как основание для отказа от антикоагулянтов, что обусловлено высоким риском тромбоэмболических осложнений (6 баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc). В данном случае проведение абляции преследовало цель избавить пациента от симптомных пароксизмов, сопровождавшихся гипотонией, но никак не может

рассматриваться как альтернатива длительной антикоагулянтной терапии, учитывая высокой риск тромбоэмболических осложнений.

За все время антикоагулянтной терапии (почти четыре года) больших и клинически значимых геморрагических осложнений у больного не было. Однако периодически отмечается мелкая кровоточивость (синяки размером менее 1 см в диаметре), что относится к истинно малым геморрагическим осложнениям и не является основанием для отказа, смены или уменьшения дозы ривароксабана.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данный клинический случай отражает современные позиции рекомендаций в отношении различных хирургических и чрескожных коронарных вмешательств с целью минимизации прогноз-определяющих осложнений у больного высокого тромбоэмболического риска. При проведении длительной терапии пероральными антикоагулянтами нужно регулярно оценивать потенциальные риски кровотечений, что может потребовать модификации лечения. В течение последних лет подходы и длительность многокомпонентной терапии претерпели ряд изменений, однако неизменным остался основной постулат антитромботической терапии – повышение безопасности лечения.



ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Zemlyanskaya Oksana Aleksandrovna - Cand. of Sci. (Med.), Department of Clinical Problems of Atherothrombosis of the Institute of Clinical Cardiology named after A.L. Myasnikov, Federal state budget organization «National medical research center of cardiology» of the Ministry of healthcare of the Russian Federation; tel.: +7 (916) 563-77-38; e-mail: zemo@mail.ru
2. Kropacheva Ekaterina Stanislavovna - Cand. of Sci. (Med.), Department of Clinical Problems of Atherothrombosis of the Institute of Clinical
3. Feinberg W., Seeger J., Carmody R., Anderson D.C., Hart R.G., Pearce L.A. Epidemiologic features of asymptomatic cerebral infarction in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Arch. Intern. Med.* 1990;150:2340-2344.
4. Ruff C.T., Bhatt D.L., Steg P.G., Gersh B.J., Alberts M.J., Hoffman E.B., Ohman E.M., Eagle K.A., Lip G.Y., Goto S.; REACH Registry Investigators. Long-term cardiovascular outcomes in patients with atrial fibrillation and atherothrombosis in the REACH Registry. *Int J Cardiol.* 2014 Jan 1;170(3):413-8. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.11.030.
5. Natale A., Newby K.H., Pisano E., et al. Prospective randomized comparison of antiarrhythmic therapy versus first-line radiofrequency ablation in patients with atrial

- flutter. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35:1898-1904.
6. Ellis K., Wazni O., Marrouche N., et al. Incidence of atrial fibrillation post-cavotricuspid isthmus ablation in patients with typical atrial flutter:left-atrial size as an independent predictor of atrial fibrillation recurrence. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2007;18:799-802.
 7. Voight J., Akkaya M., Somasundaram P., et al. Risk of new-onset atrial fibrillation and stroke after radiofrequency ablation of isolated, typical atrial flutter. *Heart Rhythm*. 2014;11:1884-1889.
 8. Kannel W.B., Abbott R.D., Savage D.D., et al. Epidemiologic features of atrial fibrillation: the Framingham study. *N Engl J Med*. 1982;306:1018-1022.
 9. Calkins H., Reynolds M.R., Spector P., Sondhi M., Xu Y., Martin A., Williams C.J., Sledge I. Treatment of atrial fibrillation with antiarrhythmic drugs or radiofrequency ablation: two systematic literature reviews and meta-analyses. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol*. 2009;2(4):349-361. DOI: 10.1161/CIRCEP.108.824789.
 10. HRS/EHRA/ECAS/APHRs/SOLAECE Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation, Hugh Calkins et al., 2017.
 11. Douketis J.D., Spyropoulos A.C., Kaatz S., et al. Perioperative Bridging Anticoagulation in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2015;373:823-833.
 12. Siklody C., Deneke T., Hocini M., et al. Incidence of asymptomatic intracranial embolic events after pulmonary vein isolation: comparison of different atrial fibrillation ablation technologies in a multicenter study. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(7):681-688.
 13. Haines D., Stewart M., Dahlberg S., et al. Microembolism and catheter ablation I: A comparison of irrigated radiofrequency and multielectrode-phased radiofrequency catheter ablation of pulmonary vein ostia. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2013;6:16-22.
 14. Heidebuchel H., Verhamme R., Alings M., et al. EHRA Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: executive summary. *Eur Heart J*. 2013;34(27):2094-106.
 15. Dillier R., Ammar S., Reents T. et al. Safety and Efficacy of Continuous Periprocedural Rivaroxaban for Patients Undergoing Catheter Ablation Procedures: A Retrospective Registry Analysis. *Heart Rhythm*. 2013; Abstract #P003-127.
 16. Lakkireddy D., Reddy M., Swarup V., Baqdues M.W., Mansour M., Chaloub F., Ruskin J., DiBiase L., Vallakatti A., Janga P., Umbarger L. Uninterrupted rivaroxaban vs. warfarin for periprocedural anticoagulation during atrial fibrillation ablation: A multicentre experience. *Heart Rhythm*. 2013;10(5):S74.
 17. Lakkireddy D., Reddy Y., Di Biase L., et al. Feasibility and safety of uninterrupted rivaroxaban for periprocedural anticoagulation in patients undergoing radiofrequency ablation for atrial fibrillation: results from a multicenter prospective study. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:982-988.
 18. Cappato R., Marchlinski F.E., Hohnloser S.H. et al. Uninterrupted rivaroxaban vs. uninterrupted vitamin K antagonists for catheter ablation in non-valvular atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2015 Jul 21;36(28):1805-11. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv177>.
 19. Широкова Н.В., Туров А.Н., Покушалов Е.А., Селина В.В., Романов А.Б. Длительное подкожное мониторирование электрокардиограммы для оценки эффективности катетерной абляции фибрилляции предсердий. *Вестник аритмологии*, 2011;65:5-11. [Shirokova N.V., Turov A.N., Pokushalov E.A., Selina V.V., Romanov A.B. Long-term subcutaneous monitoring of the electrocardiogram to assess the effectiveness of atrial fibrillation catheter ablation. *Arrhythmology Bulletin [Vestnik aritmologii]*. 2011;65:5-11.] (In Russ.)
 20. Pokushalov E., Romanov A., Corbucci G., Bairamova S., Losik D., Turov A., Shirokova N., Karaskov A., Mittal S., Steinberg J.S. Does atrial fibrillation burden measured by continuous monitoring during the blanking period predict the response to ablation at 12-month follow-up? *Heart Rhythm*. 2012;Vol. 9(9):1375-1379. DOI: 10.1016/j.hrthm.2012.03.047.
 21. Pokushalov E., Romanov A., Katritsis D.G., Artyomenko S., Shirokova N., Karaskov A., Mittal S., Steinberg J.S. Ganglionated plexus ablation vs linear ablation in patients undergoing pulmonary vein isolation for persistent/long-standing persistent atrial fibrillation: a randomized comparison. *Heart Rhythm*. 2013;10(9):1280-1286. DOI: 10.1016/j.hrthm.2013.04.016.
 22. Mittal S., Pokushalov E., Romanov A., Ferrara M., Arshad A., Musat D., Preminger M., Sichrovsky T., Steinberg J.S. Long-term ECG monitoring using an implantable loop recorder for the detection of atrial fibrillation after cavotricuspid isthmus ablation in patients with atrial flutter. *Heart Rhythm*. 2013;10(11):1598-1604. DOI: 10.1016/j.hrthm.2013.07.044.
 23. Байрамова С.А., Романов А.Б., Миттель С., Муссат Д., Стейнберг Д., Покушалов Е.А. Имплантируемый аппарат длительного мониторирования ЭКГ для выявления фибрилляции предсердий после абляции кавотрикуспидального перешейка у пациентов с трепетанием предсердий. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2015;19(3):100-109. [Bairamova S.A., Romanov A.B., Mittel S., Mussat D., Steinberg D., Pokushalov E.A. The implantable apparatus for long-term ECG monitoring to detect atrial fibrillation after ablation of the cavotricuspidal isthmus in patients with atrial flutter. *Circulatory pathology and cardiac surgery [Patologija krovoobrashhenija i kardiohirurgija]*. 2015;19(3):100-109.] (In Russ.)

Поступила / Received 26.04.2019

ВОЗМОЖНОСТИ ПОДАВЛЕНИЯ ДЕЙСТВИЯ АНТИКОАГУЛЯНТОВ, ИНГИБИРУЮЩИХ ХА-ФАКТОР

А.Д. Эрлих

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 29 им. Н.Э. Баумана Департамента здравоохранения города Москвы»: 111020, Россия, г. Москва, Госпитальная пл., д. 2

Информация об авторе:

Эрлих Алексей Дмитриевич – д.м.н., заведующий отделением кардиореанимации государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 29 им. Н.Э. Баумана Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: +7 (495) 011-02-39; e-mail: alexeyerlich@gmail.com

Резюме

В статье идет речь о возможности подавления действия препаратов, ингибирующих активность Ха-фактора свертывающей системы крови. Широкие показания к применению оральных антикоагулянтов – фибрилляция предсердий, венозные тромбозы, тромбозы и др. – вовлекают в это лечение все больше пациентов, и все чаще используются антикоагулянты, относящиеся к не-витамин-К-ассоциированным (НОАК). Хотя эти препараты имеют относительно неплохой профиль безопасности, их применение также может приводить к развитию «больших», в т. ч. жизнеугрожающих, кровотечений. Современные подходы к лечению таких кровотечений предусматривают помимо широкого круга неспецифических гемостатических мер использование препаратов, которые способны избирательно подавлять действие НОАК. Для антикоагулянтов, действие которых реализуется путем подавления активности Ха-фактора свертывания (таких как аписабан и ривароксабан), относительно недавно был разработан специфический антагонист – андексанет-альфа. Этот препарат представляет собой молекулу каталитически неактивного модифицированного человеческого рекомбинантного Ха-фактора, полученную из человеческого Ха-фактора путем генно-инженерной модификации. Являясь неактивной в отношении коагуляции, молекула препарата обладает способностью с высокой степенью прочности связывать молекулы ингибиторов Ха-фактора, нейтрализуя их действие.

В недавно завершившемся клиническом исследовании ANNEXA-4 андексанет-альфа вводился 352 пациентам (средний возраст – 77 лет), получавшим ривароксабан (36%), аписабан (55%), эдоксабан (3%) или эноксапарин (6%), с развившимся жизнеугрожающим кровотечением (внутричерепное – 64%, желудочно-кишечное – 26%). Исследование показало, что анти-Ха активность НОАК снижалась более чем на 90% в первые минуты после введения андексанета и сохранялась сниженной спустя 12 ч после его инфузии. У 82% пациентов в исследовании ANNEXA-4 гемостатический эффект андексанета был равен или превосходил или хороший, и он существенно не различался в зависимости от пола, возраста пациентов, дозы андексанета и места кровотечения. Не был выявлен заметный прокоагулянтный или иммуногенный эффект андексанета. Таким образом, в случае развития жизнеугрожающего кровотечения на фоне приема антикоагулянтов, ингибирующих Ха-фактор, использование их специфического антагониста андексанета-альфа рекомендовано положениями клинических руководств, должно быть неотъемлемой частью гемостатической терапии и потенциально может расширить спектр безопасности этих антикоагулянтов.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, оральные антикоагулянты, ингибиторы Ха-фактора

Для цитирования: Эрлих А.Д. Возможности подавления действия антикоагулянтов, ингибирующих Ха-фактор. *Атеротромбоз*. 2019;1:72-81. DOI: <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2019-1-72-81>

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

POSSIBILITIES OF INHIBITING ANTICOAGULANT ACTIVITIES THAT INHIBIT XA-FACTOR

Alexey D. Erlich

State Budgetary Healthcare Institution of Moscow «Bauman City Clinical Hospital No. 29 of the Moscow Department of Healthcare»: 2, Gospitalnaya Ploschad, Moscow, 111020, Russia

Author credentials:

Erlich Alexey Dmitrievich – Dr. of Sci. (Med.), Head of the Cardio-reanimation Department, Moscow State Budgetary Healthcare Institution «Bauman City Clinical Hospital No. 29 of the Moscow Department of Healthcare»; tel.: +7 (495) 011-02-39; e-mail: alexeyerlikh@gmail.com

Abstract

The article deals with the possibility of suppressing the effect of drugs inhibiting the activity of the Xa-Factor of the clotting blood system. Wide indications for oral anticoagulants are atrial fibrillation, venous thrombosis, thromboembolism, etc. - more and more patients are involved in this treatment, and the use of nonvitamin-K-associated (NOAC) anticoagulants is increasing. Although these drugs have a relatively good safety profile, their use may also lead to "large", including life-threatening, bleeding. Current approaches to the treatment of such bleeding include, in addition to a wide range of non-specific hemostatic measures, the use of drugs that can selectively suppress the effects of NOAC. A specific antagonist, the andexanet-alfa, has been developed relatively recently for anticoagulants that suppress the activity of the coagulation Xa-factor (such as Apixaban and Rivaroxaban). This drug represents a molecule of catalytically inactive modified human recombinant Xa-factor, obtained from human Xa-factor by genetically engineered modification. Being inactive with respect to coagulation, the drug molecule has the ability to bind the molecules of Xa-factor inhibitors with a high degree of strength, neutralizing their action. In the recently completed ANNEXA-4 clinical trial, 352 patients (average age 77 years) were injected with Rivaroxaban (36%), Apixaban (55%), Edoxaban (3%) or Enoxaparin (6%), with life-threatening bleeding (intracranial - 64%, gastrointestinal - 26%). The study showed that the anti-Ha activity of NOAC decreased by more than 90% in the first minutes after the introduction of andexanet and remained reduced 12 hours after its infusion. In 82% of patients in the ANNEXA-4 study, the hemostatic effect of the andexanet was assessed as excellent or good, and it did not differ significantly depending on the sex, age of the patients, the dose of the andexanet and the place of bleeding. No significant procoagulant or immunogenic effect of the andexanet was found. Thus, in the case of life-threatening bleeding with Xa-factor inhibitory anticoagulants, the use of their specific andexanet-alfa antagonist is recommended by clinical guidelines and should be an integral part of the hemostatic therapy and may potentially extend the safety spectrum of these anticoagulants.

Keywords: atrial fibrillation, oral anticoagulants, Xa-Factor inhibitors

For citing: Erlich A.D. Possibilities of inhibiting anticoagulant activities that inhibit Xa-Factor. *Atherothrombosis*. 2019;1:72-81. DOI: <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2019-1-72-81>

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

Число пациентов, которым требуется лечение антикоагулянтами, очень велико. В первую очередь, это пациенты с одним из самых распространенных сердечно-сосудистых заболеваний – фибрилляцией предсердий (ФП), которым прием оральных антикоагулянтов (ОАК) показан пожизненно. Кроме того, длительное использование антикоагулянтов показано пациентам с тромбозом глубоких вен и/или тромбозом легочной артерии, а также при некоторых других состояниях. Применение ОАК при этих состояниях, особенно не-витамин-К-ассоциированных (НОАК), связано с несомненным улучшением прогноза, предотвращением тромбоэмболических осложнений, уменьшением смертности этих пациентов.

Очевидной «обратной стороной» действия антикоагулянтов является их способность

провоцировать развитие кровотечений. Частота «больших» кровотечений, по данным ретроспективного когортного исследования [1], варьировала от 2,8 до 6,0 на 100 человеко-лет. В рандомизированных исследованиях с НОАК частота «больших» кровотечений за год на фоне приема варфарина находилась в пределах от 3,4% до 2,4% и составляла 3,11% и 2,71% на фоне приема 150 мг 2 р/сут и 110 мг 2 р/сут дабигатрана [2], 2,1% – ривароксабана [3], 2,13% – апиксабана [4] и 2,75% – эдоксабана [5]. Эти цифры говорят о том, что нет оснований сомневаться в актуальности проблемы геморрагических осложнений от лечения антикоагулянтами.

Совершенно очевидно, что одним из путей решения этой проблемы является поиск путей нейтрализации действия антикоагулянтов. Так как среди НОАК в повседневной клинической практике наиболее часто используются

препараты, действие которых заключается в подавлении активности Ха-фактора свертываемости, – ривароксабан, аписабан и эдоксабан (даже с учетом отсутствия последнего на российском рынке), в этой статье будут в основном обсуждаться вопросы нейтрализации действия именно этих препаратов – ингибиторов Ха-фактора.

В современных клинических руководствах по использованию НОАК [6] вопросам лечения кровотечений на фоне приема антикоагулянтов посвящен отдельный раздел. В качестве неспецифической помощи при кровотечениях, не угрожающих жизни, рекомендуется следующее: а) использование местных гемостатических средств; б) возмещение потери жидкости; в) восполнение потери эритроцитов, если это необходимо; г) восполнение дефицита тромбоцитов (в случае тромбоцитопении $<60 \times 10^9/\text{л}$ или тромбоцитопатии); д) свежезамороженная плазма, но не в качестве средства для нейтрализации действия антикоагулянта, а скорее для увеличения объема циркулирующей крови; е) как вспомогательное средство может быть рассмотрено использование транексамовой кислоты.

При более тяжелых, жизнеугрожающих кровотечениях на фоне ингибиторов Ха-фактора эксперты указывают на возможность использования неспецифической замещающей терапии, а именно концентрата протромбинового комплекса (КПК) или активированного КПК. В таком заместительном введении факторов свертывания хотя и имеется потенциальная польза, заложены некоторые риски из-за возможной опасности обратного, т.е. протромботического эффекта [7, 8]. Притом что не было рандомизированных исследований с использованием КПК и активированного КПК у пациентов с «большими» кровотечениями на фоне НОАК, некоторые данные наблюдательных исследований подтверждают их возможную эффективность в поддержании гемостаза [9].

С учетом прокоагулянтного эффекта КПК и особенно активированного КПК их применение показано только при тяжелых, угрожающих жизни кровотечениях и только при отсутствии прямого специфического агента, блокирующего действие антикоагулянта.

Использование специфических антагонистов антикоагулянтных препаратов – наиболее перспективно, т.к., с одной стороны, прямое точечное воздействие наиболее эффективно для прекращения действия конкретного препарата или группы препаратов, с другой стороны, оно может быть безопаснее из-за потенциально меньшего прокоагулянтного эффекта. Так, для кровотечений, связанных с использованием дабигатрана, есть специфический антагонист его действия – идаруцизумаб. В исследовании REVERSE-AD [10] была также показана возможность этого препарата прекращать действие дабигатрана не только после «больших» кровотечений, но и перед выполнением экстренных хирургических вмешательств высокого геморрагического риска.

Для группы оральных антикоагулянтов, ингибирующих Ха-фактор, также есть специфический антагонист. Этот препарат – андексанет-альфа, представляющий собой молекулу каталитически неактивного модифицированного человеческого рекомбинантного Ха-фактора. Полученная из человеческого Ха-фактора путем генно-инженерной модификации молекула препарата утратила свою каталитическую активность в отношении перевода протромбина в тромбин. Являясь неактивной в отношении коагуляции, молекула препарата (названная PRT064445), обладает способностью с высокой степенью прочности связывать молекулы ингибиторов Ха-фактора (рис. 1).

Андексанет-альфа является модифицированным активированным человеческим фактором Ха, который связывает Ха-фактор с высоким сродством и стереохимическим соотношением 1:1, но не имеет собственной каталитической

активности (серин в 419-м положении заменен аланином) и не имеет мембран-связывающего домена карбоксиглутаматовой кислоты (GLA-домена), который отвечает за связывание Ха-фактора с фосфолипидами мембран, как и нативного Ха-фактора [заимствовано из 11].

Активное изучение андексанета-альфа началось в 2012 г., когда в исследованиях I фазы препарат PRT064445 был протестирован на здоровых добровольцах, получивших ривароксабан или апиксабан, и показал хороший и быстрый эффект по нейтрализации действия антикоагулянта [12, 13].

В 2015 г. были опубликованы результаты рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований ANNEXA-A и ANNEXA-R [14], целью которых была оценка эффективности андексанета, т.е. его возможности подавлять антикоагулянтную активность апиксабана и ривароксабана, а также оценка безопасности андексанета у здоровых добровольцев в возрасте 50–75 лет. Участники были рандомизированы к введению либо

исследуемого препарата, либо плацебо в соотношении 3:1 (ANNEXA-A) или 2:1 (ANNEXA-R). Каждое из исследований состояло из двух последовательных частей: в 1-й изучалось болюсное введение препарата, а во 2-й – последующая за этим его 120-минутная инфузия. В качестве первичной конечной точки оценивалось изменение анти-Ха активности после введения андексанета по сравнению с ее значением до использования препарата.

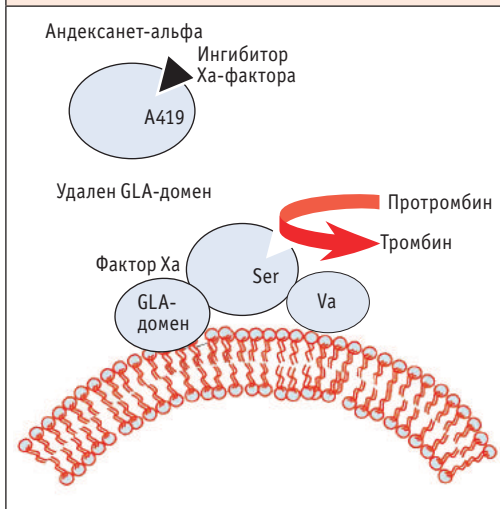
Андексанет вводили 101 человеку (48 – в исследовании с апиксабаном и 53 – в исследовании с ривароксабаном), а плацебо – 44 человека. Средний возраст участников составил 57,9 года, среди них 39% были женщины.

Результаты исследований продемонстрировали значительное и быстрое снижение анти-Ха активности (от 2 до 5 мин после введения андексанета) по сравнению с плацебо как в исследовании с апиксабаном (среднее \pm стандартное отклонение снижения $94 \pm 2\%$ vs. $21 \pm 9\%$; $p < 0,001$), так и в исследовании с ривароксабаном ($92 \pm 11\%$ vs. $18 \pm 15\%$; $p < 0,001$) (рис. 2А и 2Б). После завершения болюсного введения андексанета его эффективность в отношении подавления Ха-фактора сохранялась в течение 2 ч (что соответствовало фармакодинамическому периоду распада препарата – около 1 ч) и постепенно возвращалась к уровням тех участников, которые получали плацебо.

Использование андексанета в виде болюса и последующей инфузии в течение 2 ч также приводило к значительно большему по сравнению с плацебо подавлению анти-Ха активности как апиксабана ($92 \pm 3\%$ vs. $33 \pm 6\%$; $p < 0,001$), так и ривароксабана ($97 \pm 2\%$ vs. $45 \pm 12\%$; $p < 0,001$). На фоне приема плацебо постепенное снижение анти-Ха активности антикоагулянтов соответствовало их фармакокинетике (рис. 2В и 2Г).

В исследованиях ANNEXA-A и ANNEXA-R отдельно оценивалась концентрация несвязанного апиксабана и ривароксабана (как известно, именно в несвязанном виде проявляется

РИСУНОК 1. Структура андексанета-альфа
FIGURE 1. Structure of the andexanet-alfa



их антикоагулянтная активность). Как после болюсного введения, так и после сочетания болюса и последующей инфузии концентрации несвязанных апиксабана и ривароксабана были значительно меньше после введения андексанета по сравнению с плацебо. При этом снижение концентрации несвязанных антикоагулянтов наблюдалось в первые минуты после болюсного введения. Спустя 1–3 ч после прекращения инфузии концентрации несвязанных апиксабана и ривароксабана у участников, получивших андексанет или плацебо, выравнивались.

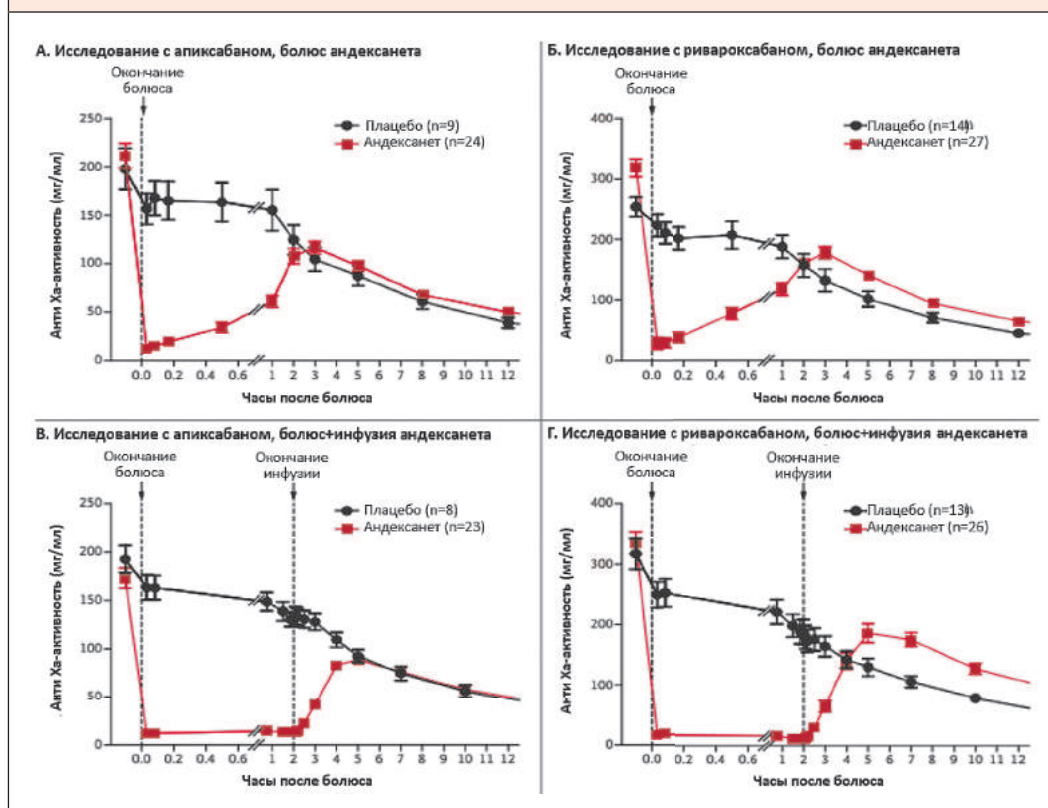
В ходе исследований не было отмечено развития серьезных неблагоприятных событий,

а также не было выявлено никаких тромботических событий, связанных с введением андексанета. Ни у кого из участников в крови не были обнаружены антитела к факторам свертывания X или Ха (вплоть до 43-го дня после начала исследования). В ходе наблюдения за участниками исследований андексанет показал низкую иммуногенную активность. В период с 15-го до 30-го дня от введения андексанета отмечалось появление антител к нему, но титр их был довольно низким (ниже 1:640 у 18 антител-положительных участников).

Таким образом, нужно сказать, что в исследованиях здоровых добровольцев среднего

РИСУНОК 2. Подавление анти-Ха активности введением андексанета в исследованиях ANNEXA-A и ANNEXA-R

FIGURE 2. Suppression of anti-Xa activity by administration of anandexanet in ANNEXA-A and ANNEXA-R studies



возраста ANNEXA-A и ANNEXA-R было продемонстрировано, что андексанет способен подавлять антикоагулянтную активность апиксабана и ривароксабана в течение нескольких минут после использования и во время инфузии без проявления клинических токсических и негативных воздействий. Данные этих исследований дали основания для дальнейших исследований андексанета у пациентов с кровотечением на фоне приема ингибиторов Ха-факторов.

Последним на сегодняшний день исследованием препарата андексанет-альфа стало исследование IIIb/IV фазы ANNEXA-4, полные результаты которого были опубликованы в апреле 2019 г. [15]. Цель этой работы состояла в том, чтобы оценить эффективность и безопасность использования андексанета-альфа у пациентов с «большим» кровотечением, развившимся на фоне использования ингибиторов Ха-фактора. Это было многоцентровое (63 центра в Северной Америке и Европе) проспективное открытое исследование, в которое включались пациенты старше 18 лет, госпитализированные с активным «большим» кровотечением и использовавшие в предшествующие 18 ч один из следующих Ха-ингибиторов: апиксабан, ривароксабан или эдоксабан в любой дозе или эноксапарин в дозе по крайней мере 1 мг/кг массы тела в день. Критериями «большого» кровотечения были:

а) потенциально жизнеугрожающее кровотечение с признаками или симптомами гемодинамической нестабильности (например, выраженная гипотония, кожные признаки плохой гемоперфузии, спутанность сознания или низкий сердечный выброс, не обусловленный иными причинами);

б) кровотечения, связанные со снижением уровня гемоглобина по крайней мере на 2 г/дл (или с уровнем гемоглобина ≤ 8 г/дл, если значение исходного уровня гемоглобина было неизвестно);

в) кровотечения в жизненно важные органы (например, ретроперитонеальное, эпидуральное, внутричерепное или внутримышечное кровотечение с компартмент-синдромом).

Основными критериями невключения в исследование ANNEXA-4 были следующие:

а) планируемое хирургическое вмешательство в ближайшие 12 ч после введения андексанета (за исключением минимально инвазивных процедур);

б) значение шкалы комы Глазго < 7 или значительный размер гематомы у пациентов с внутричерепным кровотечением;

в) ожидаемая продолжительность жизни менее 1 мес.;

г) тромботическое событие, развившееся за 2 нед. до включения;

д) использование любого из следующих агентов в предшествующие 7 дней: антагонист витамина К, дабигатран, КПК, рекомбинантный фактор VIIa.

Все включенные в исследование пациенты получали андексанет болюсом за 15–30 мин с последующей затем инфузией препарата в течение 2 ч.

Использовались следующие схемы введения препарата:

- для всех пациентов, получавших апиксабан, и для тех, которые приняли ривароксабан более 7 ч до введения болюса андексанета доза болюса была 400 мг за 15 мин, а доза инфузионно вводимого андексанета – 480 мг;

- для пациентов, которые получали эноксапарин, эдоксабан или приняли ривароксабан за 7 ч или менее до болюса (или время его приема было неизвестно), андексанет вводился болюсно в дозе 800 мг за 30 мин, а доза последующей инфузии составила 960 мг.

В исследовании ANNEXA-4 оценивались две равноценные первичные конечные точки:

а) процент изменения активности анти-Ха фактора от исходного до оцененного после лечения андексанетом; б) доля пациентов

с превосходным и хорошим гемостатическим эффектом через 12 ч после инфузии андексанета (гемостатический эффект оценивался независимым комитетом на основании специально разработанных критериев).

Первичными исходами безопасности были смерть, тромботические события и появление антител к андексанету или нативным факторам X и Ха.

В анализ оценки безопасности были включены все пациенты, получившие андексанет. В анализ эффективности были включены те пациенты, у которых были два следующих критерия: исходная анти-Ха активность по крайней мере 75 нг/мл и подтвержденное «большое» кровотечение.

В группу оценки эффективности были включены 352 пациента. Все они получили андексанет и у всех были отслежены исходы по крайней мере за 30 дней.

Средний возраст включенных пациентов был 77 лет. Из них 36% получали ривароксабан (средняя дневная доза 20 мг), 55% – аписксабан (средняя дневная доза 10 мг), 3% – эдоксабан, 6% – эноксапарин.

У 64% первичное кровотечение было внутричерепным, у 26% – желудочно-кишечным, у 10% был иной источник кровотечений.

Критерии для включения в группу оценки эффективности были у 254 пациентов (72%).

Основные результаты в группе эффективности исследования ANNEXA-4 представлены на рисунке 3. После болюсного введения андексанета отмечалось значительное уменьшение анти-Ха активности как среди пациентов, получавших аписксабан (от 149,7 до 11,1 нг/мл; снижение на 92%; 95% доверительный интервал [95%ДИ] 91–93), так и среди пациентов, получавших ривароксабан (от 211,8 до 14,2 нг/мл; снижение на 92%; 95%ДИ 88–94), а также эноксапарин (от 0,48 до 0,15 МЕ/мл; снижение на 75%; 95%ДИ 66–79). Через 4, 8 и 12 ч после инфузии андексанета среднее значение

РИСУНОК 3. Эффективность введения андексанета в исследовании ANNEXA-4 на фоне использования аписксабана (А), ривароксабана (Б) и эноксапарина (В)

FIGURE 3. Efficacy of the administration of andexanet in the ANNEXA-4 study against the background of the use of apixaban (A), rivaroxaban (B) and enoxaparin (C)

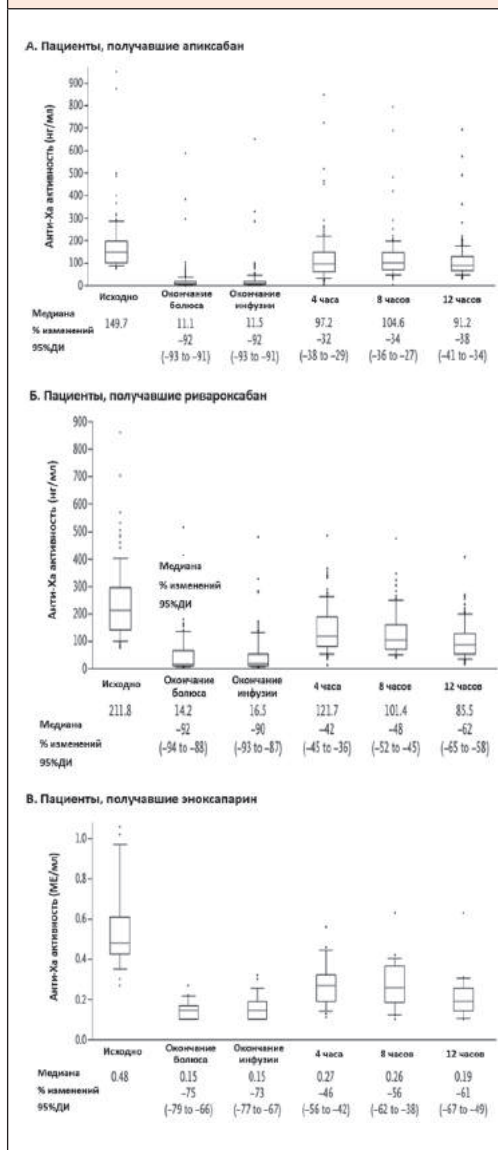
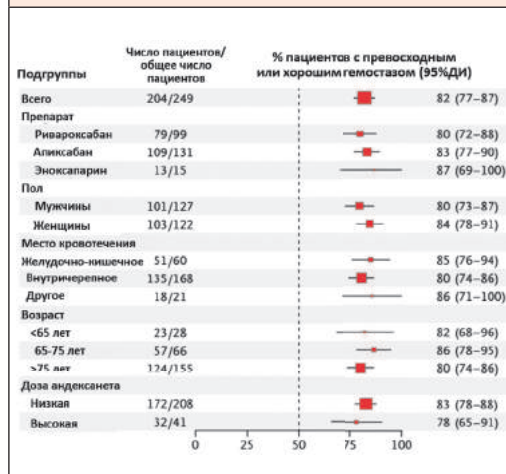


РИСУНОК 4. Гемостатический эффект андексанета у различных подгрупп пациентов

FIGURE 4. Hemostatic effect of andexanet in different subgroups of patients



анти-Ха активности было снижено от исходного на 32%, 34% и 38% соответственно для аликсабана и на 42%, 48% и 62% соответственно для ривароксабана.

Оценка гемостатического эффекта проводилась у 249 пациентов, включенных в группу анализа эффективности. У 204 из них (82%) гемостатический эффект через 12 ч был оценен как превосходный или хороший (95% ДИ 77–87). Анализ подгрупп показал (рис. 4), что гемостатический эффект андексанета значимо не различался в зависимости от использовавшегося антикоагулянта, пола, возраста пациентов, дозы андексанета, а также от места кровотечения. Более того, дополнительный анализ показал, что площадь под ROC-кривой, характеризующая гемостатический эффект андексанета для внутричерепных кровотечений, была более выраженной, чем для кровотечений во всей группе включенных пациентов (0,64; 95% ДИ 0,53–0,74 vs. 0,53; 95% ДИ 0,44–0,62).

Оценка безопасности использования андексанета показала, что тромботические события

в течение 30-дневного периода наблюдения развились у 34 пациентов (10%). Из них у 11 тромботические события развились в течение 5 дней после введения андексанета, у 11 – между 6-м и 14-м днем, а еще у 12 – между 15-м и 30-м днем. У 7 пациентов развился инфаркт миокарда, ишемический инсульт – у 14, тромбоз глубоких вен – у 13, эмболия легочной артерии – у 2 пациентов.

Ни у одного пациента после введения андексанета не было обнаружено появление антител к X- и Ха-факторам.

За 30 дней наблюдения умерло 49 пациентов (14%). Смерть от сердечно-сосудистой причины произошла у 35 пациентов, от несердечной причины – у 12, а у 2 пациентов причина смерти была неизвестна.

Резюмируя находки, полученные в ходе исследования ANNEXA-4, его авторы отмечают, что использование препарата для специфической нейтрализации действия ингибиторов Ха-фактора андексанета-альфа быстро и значительно уменьшает анти-Ха активность и у 82% пациентов приводит к превосходному или хорошему гемостатическому эффекту в течение 12 ч после введения.

Пожалуй, самым серьезным недостатком исследования ANNEXA-4, имеющего очевидно положительные результаты, можно считать то, что в нем не было рандомизированного сравнения с контрольной группой. При этом сами исследователи считают, что это было их осознанное решение, т.к. подобное исследование с группой сравнения или с плацебо может быть технически невыполнимым и по крайней мере неэтичным. Хотя, возможно, что в будущих исследованиях с андексанетом-альфа в качестве препарата для группы контроля будет использоваться КПК или активированный КПК.

Для андексанета пока нет данных о возможности его использования для подавления действия ингибиторов Ха-фактора перед проведением экстренных хирургических вмешательств

у пациентов, принимающих апиксабан или ривароксабан. Такая возможность в отношении прекращения действия дабигатрана была доказана для его специфического антагониста идаруцизумаба.

В 2018 г. использование андексанета-альфа под торговым названием ANDEXXA было одобрено FDA [16]. В современных клинических руководствах по использованию НОАК указывается, что андексанет может быть использован для прекращения действия оральных ингибиторов Ха-фактора в случае развития у пациента жизнеугрожающего кровотечения.

В заключение надо отметить, что частота использования НОАК, особенно апиксабана

и ривароксабана, у пациентов с ФП, тромбозом глубоких вен и легочной эмболией становится все выше. Это значит, что мы чаще будем сталкиваться со случаями «больших» кровотечений на фоне НОАК, хотя их профиль безопасности по сравнению с антагонистами витамина К выглядит более предпочтительным. Появление специфического антагониста ингибиторов Ха-фактора андексанета-альфа и возможность его использования для быстрого прекращения действия антикоагулянтов в случае развития «большого» кровотечения может сделать их использование в ежедневной клинической практике более безопасным.



ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Adeboyeje G., Sylwestrzak G., Barron J.J., White J., Rosenberg A., Abarca J., Crawford G., Redberg R. Major Bleeding Risk During Anticoagulation with Warfarin, Dabigatran, Apixaban, or Rivaroxaban in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation. *J Manag Care Spec Pharm.* 2017 Sep;23(9):968-978.
- Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S., Eikelboom J., Oldgren J., Parekh A., Pogue J., Reilly P.A., Themeles E., Varrone J., Wang S., Alings M., Xavier D., Zhu J., Diaz R., Lewis B.S., Darius H., Diener H.-C., Joyner C.D., Wallentin L., and the RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361:1139-51.
- Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J., Pan G., Singer D.E., Hacke W., Breithardt G., Halperin J.L., Hankey G.J., Piccini J.P., Becker R.C., Nessel C.C., Paolini J.P., Berkowitz S.D., Fox K.A.A., Califf R.M. and the ROCKET AF Steering Committee, for the ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365:883-91.
- Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J., Lopes R.D., Hylek E.M., Hanna M., Al-Khalidi H.R., Ansell J., Atar D., Avezum A., Bahit M.C., Diaz R., Easton J.D., Ezekowitz J.A., Flaker G., Garcia D., Geraldes M., Gersh B.J., Golitsyn S., Goto S., Hermosillo A.G., Hohnloser S.H., Horowitz J., Mohan P., Jansky P., Lewis B.S., Lopez-Sendon J.L., Pais P., Parkhomenko A., Verheugt F., Zhu J., Wallentin L. for the ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365:981-92.
- Giugliano R.P., Ruff C.T., Braunwald E., Murphy S.A., Wiviott S.D., Halperin J.L., Waldo A.L., Ezekowitz M.D., Weitz J.I., Špinar J., Ruzyllo W., Ruda M., Koretsune Y., Betcher J., Shi M., Grip L.T., Hanyok J.J., Mercuri M., Antman E.A. for the ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2013;369:2093-104.
- Steffel J., Verhamme P., Potpara T.S. et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *European Heart Journal.* 2018;39:1330-1393.
- Song Y., Wang Z., Perlstein I., Wang J., LaCreta F., Frost R.J.A., Frost C. Reversal of apixaban anticoagulation by four-factor prothrombin complex concentrates in healthy subjects: a randomized three-period crossover study. *J Thromb Haemost.* 2017;15:2125-2137.
- Levi M., Moore K.T., Castillejos C.F., Kubitz D., Berkowitz S.D., Goldhaber S.Z., Raghoobar M., Patel M.R., Weitz J.I., Levy J.H. Comparison of three-factor and four-factor prothrombin complex concentrates regarding reversal of the anticoagulant effects of rivaroxaban in healthy volunteers. *J Thromb Haemost.* 2014;12:1428-1436.
- Majeed A., Agren A., Holmstrom M., Bruzelius M., Chaireti R., Odeberg J., Hempel E.L., Magnusson M.,

- Frisk T., Schulman S. Management of rivaroxaban- or apixaban-associated major bleeding with prothrombin complex concentrates: a cohort study. *Blood*. 2017;130:1706–1712.
10. Pollack C.V. Jr, Reilly P.A., van Ryn J., Eikelboom J.W., Glund S., Bernstein R.A., Dubiel R., Huisman M.V., Hylek E.M., Kam C.W., Kamphuisen P.W., Kreuzer J., Levy J.H., Royle G., Sellke F.W., Stangier J., Steiner T., Verhamme P., Wang B., Young L., Weitz J.I. Idarucizumab for dabigatran reversal – full cohort analysis. *N Engl J Med*. 2017;377:431–441.
11. Sartori M., Cosmi B. Andexanet alfa to reverse the anticoagulant activity of factor Xa inhibitors: a review of design, development and potential place in therapy. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2018;45(3):345–352.
12. Lu G., DeGuzman F.R., Hollenbach S.J., Karbarz M.J., Abe K., Lee G., Luan P., Hutchaleelaha A., Inagaki M., Conley P.B., Phillips D.R., Sinha U. A specific antidote for reversal of anticoagulation by direct and indirect inhibitors of coagulation factor Xa. *Nat Med*. 2013;19:446–51.
13. Shah N., Rattu M.A. Reversal agents for anticoagulants: focus on andexanet alfa. *Am Student Res J*. 2014;1:16-28.
14. Siegal D.M., Curnutte J.T., Connolly S.J., Lu G., Conley P.B., Wiens B.L., Mathur V.S., Castillo J., Bronson M.D., Leeds J.M., Mar F.A., Gold A. and Crowther M.A. Andexanet Alfa for the Reversal of Factor Xa Inhibitor Activity. *N Engl J Med*. 2015;373:2413-24.
15. Connolly S.J., Crowther M., Eikelboom J.W., Gibson C.M., Curnutte J.T., Lawrence J.H., Yue P., Bronson M.D., Lu G., Conley P.B., Verhamme P., Schmidt J., Middeldorp S., Cohen A.T., Beyer-Westendorf J., Albaladejo P., Lopez-Sendon J., Demchuk A.M., Pallin D.J., Concha M., Goodman S., Leeds J., Souza S., Siegal D.M., Zotova E., Meeks B., Ahmad S., Nakamya J., Milling T.J., Jr., for the ANNEXA-4 Investigators. Full Study Report of Andexanet Alfa for Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. *N Engl J Med*. 2019;380:1326-1335.
16. Доступно по ссылке <https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/CellularGeneTherapyProducts/ApprovedProducts/UCM606687.pdf>. Available here <https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/CellularGeneTherapyProducts/ApprovedProducts/UCM606687.pdf>

Поступила / Received 12.04.2019

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ВОЗОБНОВЛЕНИЯ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ ПОСЛЕ ИМПЛАНТАЦИИ ОККЛЮДЕРА УШКА ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ AMPLATZER CARDIAC PLUG

Р.В. Гучаев^{1,2}, Д.В. Певзнер¹, Е.В. Меркулов¹, М.И. Макеев¹, Н.С. Жукова¹, Р.М. Шахнович¹, Т.Ю. Веденикин², Н.В. Шестакова³

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 121552, Россия, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени В.В. Вересаева города Москвы»; 127644, Россия, г. Москва, ул. Лобненская, д. 10

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125993, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

Информация об авторах

Гучаев Руслан Вячеславович – врач-кардиолог Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени В.В. Вересаева города Москвы»; тел.: +7 (495) 483-50-33

Меркулов Евгений Владимирович – д.м.н., старший научный сотрудник, заведующий 1-м отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (916) 748-33-77

Певзнер Дмитрий Вольфович – к.м.н., заведующий блоком интенсивной терапии отдела неотложной кардиологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (916) 748-33-77

Максим Игоревич Макеев – врач ультразвуковой диагностики Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (495) 414-68-84; e-mail: makeevmax@yandex.ru

Жукова Наталья Семеновна – к.м.н., старший научный сотрудник отдела неотложной кардиологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (916) 748-33-77

Шахнович Роман Михайлович – д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отдела неотложной кардиологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (495) 150-44-19; e-mail: shakhnovich@mail.ru

Тимофей Юрьевич Веденикин – анестезиолог-реаниматолог Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени В.В. Вересаева города Москвы»; тел.: +7 (495) 4849260; e-mail: Vedenikin@yandex.ru

Шестакова Наталья Васильевна – к.м.н., доцент кафедры кардиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (495) 414-61-48; e-mail: NVSchest@mail.ru

Резюме

В статье демонстрируется клинический случай вынужденного возобновления антикоагулянтной терапии после эндоваскулярного закрытия ушка левого предсердия. У больного с фибрилляцией предсердий и высоким риском тромбоэмболических осложнений и кровотечений на фоне приема варфарина и нецелевых значений МНО развилось острое нарушение мозгового кровообращения по геморрагическому типу. Было выполнено эндоваскулярное закрытие ушка левого предсердия. Однако выявленный через 12 мес. тромбоз области крепления доставочной системы явился показанием для возобновления антикоагулянтной терапии.

В статье приводятся современные данные об использовании окклюдеров для закрытия ушка левого предсердия, частоте осложнений и схемах антитромботической терапии в зависимости от наличия факторов риска тромбоза и кровотечений.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, изоляция ушка левого предсердия, антикоагулянтная терапия, Watchman, Amplatzer, тромбоз окклюдера

Для цитирования: Гучаев Р.В., Певзнер Д.В., Меркулов Е.В., Макеев М.И., Жукова Н.С., Шахнович Р.М., Веденикин Т.Ю., Шестакова Н.В. Клинический случай возобновления антикоагулянтной терапии после имплантации окклюдера ушка левого предсердия Amplatzer cardiac plug. *Атеротромбоз*. 2019;1:82-91. DOI: <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2019-1-82-91>

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

CLINICAL CASE OF RESUMPTION OF ANTICOAGULANT THERAPY AFTER IMPLANTATION OF THE AMPLATZER CARDIAC PLUG LEFT ATRIAL APPENDAGE OCCLUDER

Ruslan V. Guchaev^{1,2}, Dmitry V. Pevzner¹, Evgeny V. Merkulov¹, Maxim I. Makeev¹, Natalia S. Zhukova¹, Roman M. Shakhnovich¹, Timofey Yu. Vedenikin², Natalia V. Shestakova³

¹ Federal state budget organization «National medical research center of cardiology» of the Ministry of healthcare of the Russian Federation: 121552, Russia, Moscow, 3rd Cherepkovskaya St., 15A

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени В.В. Вересаева города Москвы»: 127644, Россия, г. Москва, ул. Лобненская, д. 10

³ Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education «Russian Medical Academy of Continuing Professional Education» of the Ministry of Health of the Russian Federation: 125993, Russia, Moscow, Barrikadnaya St., 2 / 1, b. 1

Author credentials

Guchaev Ruslan Vyacheslavovich – cardiologist of the State Budgetary Healthcare Institution of Moscow «City Clinical Hospital named after V.V. Veresaev of the City of Moscow»; tel.: +7 (495) 483-50-33

Merkulov Evgeny Vladimirovich – Dr. of Sci. (Med), Senior Researcher, Head of the 1st Department of X-ray methods of diagnostics and treatment of the Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Cardiology» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel: +7 (916) 748-33-77

Pevzner Dmitry Volfovich – Cand. of Sci. (Med), Head of the Intensive Care Unit of the Emergency Cardiology Department of the Federal State Budget Institution «National Medical Cardiology Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel: +7 (916) 748-33-77
Makeev Maxim Igorevich – ultrasonic diagnostics doctor of the Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Cardiology» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel: +7 (495) 414-68-84; e-mail: makeevmax@yandex.ru

Zhukova Natalia Semenovna – Cand. of Sci. (Med), Senior Researcher of the Emergency Cardiology Department of the Federal State Budgetary Institution «National Medical Cardiology Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel: +7 (916) 748-33-77

Shakhnovich Roman Mikhailovich – Dr. of Sci. (Med), Professor, Leading Researcher of the Emergency Cardiology Department of the Federal State Budget Institution «National Medical Research Center of Cardiology» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel: +7 (495) 150-44-19; e-mail: shakhnovich@mail.ru

Vedenikin Timofey Yurievich – an anesthesiologist and intensive care specialist at the City Clinical Hospital named after V.V. Veresaev of the City of Moscow»; tel.: +7 (495) 4849260; e-mail: Vedenikin@yandex.ru

Shestakova Natalia Vasilievna – Cand. of Sci. (Med), Associate Professor of the Department of Cardiology of the Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education «Russian Medical Academy of Continuous Professional Education» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel: +7 (495) 414-61-48; e-mail: NVSchest@mail.ru

Abstract

The article demonstrates a clinical case of forced renewal of anticoagulant therapy after the endovascular closure of the left atrial appendage. Patient with atrial fibrillation and high risk of thromboembolic complications and bleeding on the background of warfarin administration and inappropriate INR values had an acute hemorrhagic cerebral blood flow disorder developed. Endovascular closure of the left atrial appendage was performed. However, the thrombosis of the area of the delivery system fastening revealed after 12 months was an indication for the resumption of anticoagulant therapy. The article presents modern data on the use of occluders for closing the left atrial appendage, the frequency of complications and antiplatelet therapy schemes depending on the presence of thrombosis risk factors and bleeding.

Keywords: atrial fibrillation, left atrial appendage isolation, anticoagulant therapy, Watchman, Amplatzer, occluder thrombosis

For citing: Guchaev R.V., Pevzner D.V., Merkulov E.V., Makeev M.I., Zhukova N.S., Shakhnovich R.M., Vedenikin T.Yu., Shestakova N.V. Clinical case of resumption of anticoagulant therapy after implantation of the Amplatzer cardiac plugleft atrial appendage occlude. *Atherothrombosis*. 2019;1:82-91. DOI: <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2019-1-82-91>

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

Фибрилляция предсердий (ФП) является самой распространенной сердечной аритмией. Ее наличие ассоциируется с увеличением смертности, инсульта и других тромбоэмболических осложнений (ТЭО), сердечной недостаточности и частоты госпитализаций, ухудшением качества жизни, снижением переносимости физической нагрузки, нарушением функции левого желудочка (ЛЖ) и развитием когнитивной дисфункции. Ишемический кардиоэмболический инсульт является самым грозным осложнением ФП, зачастую приводя к смерти и выраженной инвалидизации, его риск варьирует от 1,9 до 18,2% в год и определяется возрастом, полом и сопутствующими заболеваниями [1, 2]. Применение пероральных антикоагулянтных препаратов позволяет снизить риск инсульта и других ТЭО, что подтверждено в ряде крупных рандомизированных исследований и лежит в основе традиционного подхода к лечению больных ФП [3]. В 1996 г. J.L. Blackshear et al. было установлено, что источником до 90% всех тромбов при ФП является ушко левого предсердия (УЛП) [4]. В связи с этим на протяжении 20 лет разрабатываются методы, направленные на исключение УЛП из системного кровотока в качестве альтернативы длительной антикоагулянтной терапии [4, 5]. На сегодняшний день применяются эндоваскулярные и хирургические методы, такие как иссечение, перевязка, наложение швов степлером, применение эпикардиальных клипс. Описанные хирургические подходы обладают переменным успехом и осуществляются обычно одновременно с хирургической изоляцией аритмогенных очагов ФП при коррекции клапанного аппарата или аортокоронарном шунтировании. С учетом того, что применение хирургических методов нередко имеет ограничения, наибольшее распространение получили эндоваскулярные методы закрытия УЛП [5].

Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов, вопрос об эндоваскулярном закрытии УЛП может быть рассмотрен

при наличии у пациента противопоказаний к длительной антикоагулянтной терапии (класс IIb, уровень доказательности B) [1]. В настоящее время для закрытия УЛП применяется несколько типов окклюдеров: Watchman (Boston Scientific), Amplatzer cardiac plug (ACP) (St. Jude Medical), Coherex (Biosense Webster), Occlutech LAA Occluder (Occlutech International) [6], при этом наиболее изученными устройствами являются Watchman и ACP. В ходе клинических и пилотных исследований разработаны схемы послеоперационной антитромботической терапии (рис. 1) [6] для предотвращения тромбообразования на поверхности самого устройства. Однако, несмотря на антитромботическую терапию, данное осложнение регистрируется в 3–6% всех удачных имплантаций [7, 8]. Возможность развития тромбоза поверхности окклюдера несколько уменьшает общую эффективность имплантации устройств и поднимает вопрос о необходимости возобновления антикоагулянтной терапии в подобных случаях. Один из примеров возобновления антикоагулянтной терапии после имплантации окклюдера УЛП представлен в приведенном ниже клиническом случае.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент М., 62 лет, с длительным анамнезом гипертонической болезни, постоянной формой ФП неклапанной этиологии был госпитализирован в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» МЗ РФ в ноябре 2014 г. для решения вопроса о дальнейшей тактике антитромботической терапии. В течение долгого времени пациенту проводилась терапия варфарином в комбинации с ацетилсалициловой кислотой, несмотря на которую в августе 2013 г. возник эпизод транзиторной ишемической атаки. Проводимая антитромботическая терапия была продолжена, однако на фоне нецелевых значений МНО (4,05)

РИСУНОК 1. Схемы анти тромботической терапии при эндоваскулярном закрытии ушка левого предсердия с использованием устройств Watchman и Amplatzer CP [адаптировано из 6]
FIGURE 1. Antithrombotic therapy regimens for endovascular left atrial appendage closure using Watchman and Amplatzer CP devices [adapted from 6]

Схемы анти тромботической терапии при эндоваскулярном закрытии ушка левого предсердия

Watchmann (при низком риске кровотечений – HAS-BLED < 3 баллов)

- если до операции пациент не получал ацетилсалициловую кислоту – нагрузочная доза 500 мг, если ранее получал ацетилсалициловую кислоту, то продолжить прием в дозе 100–325 мг неопределенно долгое время
- после операции начать прием варфарина, целевой уровень МНО – 2–3 до 45 дней после процедуры или до полного отсутствия остаточного кровотока вокруг устройства по данным ЧП-ЭХОКГ (< 5 мм)
- после отмены варфарина начать прием клопидогрела 75 мг в течение следующих 6 мес.

Watchmann (при высоком риске кровотечений – HAS-BLED ≥ 3 баллов)

- если до операции пациент не получал ацетилсалициловую кислоту – нагрузочная доза 500 мг, если ранее получал ацетилсалициловую кислоту, то продолжить прием в дозе 100–325 мг неопределенно долгое время
- нагрузочная доза клопидогрела до операции – 300–600 мг, в дальнейшем – прием клопидогрела в дозе 75 мг продолжительностью 1–6 мес. до полного отсутствия остаточного кровотока вокруг устройства по данным ЧП-ЭХОКГ (< 5 мм)
- в случае непереносимости ацетилсалициловой кислоты можно назначить клопидогрел на неопределенно длительный срок

Amplatzer CP

- если до операции пациент не получал ацетилсалициловую кислоту – нагрузочная доза 500 мг, если ранее получал, то продолжить прием в дозе 100–325 мг неопределенно долгое время
- нагрузочная доза клопидогрела до операции – 300–600 мг, в дальнейшем – прием клопидогрела в дозе 75 мг продолжительностью 1–6 мес. до полного отсутствия остаточного кровотока вокруг устройства по данным ЧП-ЭХОКГ (< 5 мм)

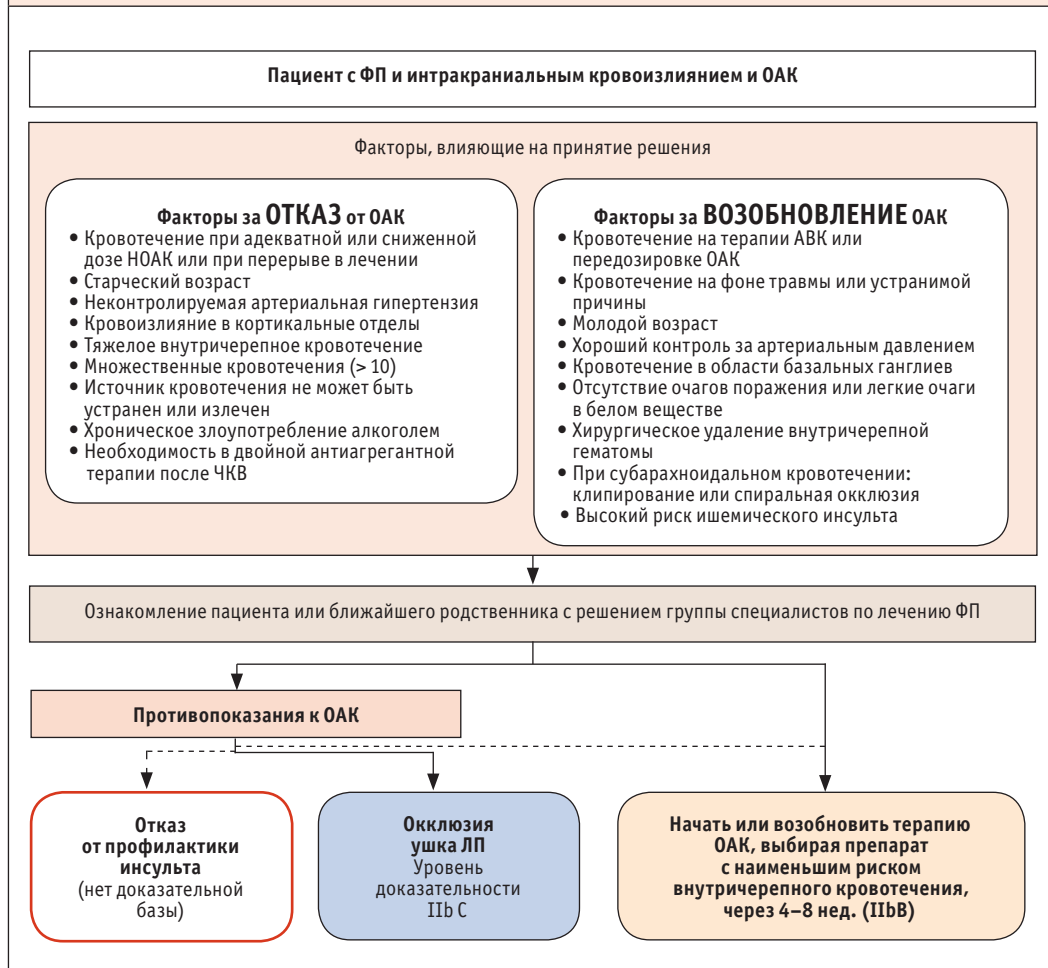
в сентябре 2014 г. развилось острое нарушение мозгового кровообращения по геморрагическому типу с формированием субдуральных гематом, после чего варфарин, согласно действующим рекомендациям по диагностике и лечению ФП, был отменен [1]. Риск ТЭО (3 балла по шкале CHA₂DS₂-VASc), так же как и риск кровотечений (4 балла по шкале HAS-BLED), был расценен как высокий. С учетом тяжести перенесенного внутричерепного кровоизлияния, плохого контроля артериальной гипертензии, не проведенного хирургического лечения внутричерепной гематомы (рис. 2), а также невозможности адекватного контроля МНО было принято решение о проведении эндоваскулярного закрытия УЛП.

В ходе предоперационного обследования по данным трансторакального эхокардиографического исследования (ЭХОКГ) отмечалась

дилатация полостей обоих предсердий, удовлетворительная глобальная сократимость левого желудочка (ФВ 60%), зон нарушения локальной сократимости не выявлено. При чреспищеводной эхокардиографии (ЧП-ЭХОКГ) был выявлен эффект спонтанного эхоконтрастирования II степени в полости левого предсердия, эффект спонтанного эхоконтрастирования I–II степени в УЛП; нормальная скорость кровотока в УЛП ~40 см/с (норма > 40 см/с), эффект спонтанного эхоконтрастирования II степени в правом предсердии. Дополнительные эхогенные образования в полостях сердца и ушках предсердий не выявлены. Целостность межпредсердной перегородки (МПП) сохранена на всем протяжении, определялась митральная недостаточность 0–1 степени. Пациенту была назначена нагрузочная доза клопидогрела (300 мг), продолжена

РИСУНОК 2. Назначение или возобновление ОАК после внутримозгового кровоизлияния (адаптировано из рекомендаций Европейского общества по диагностике и лечению фибрилляции предсердий 2016 г.)

FIGURE 2. Appointment or renewal of OAC after intracranial bleeding (adapted from the European Society for the Diagnosis and Treatment of Atrial Fibrillation 2016)



ОАК – оральные антикоагулянты, АВК – антагонисты витамина К, ФП – фибрилляция предсердий [адаптировано из 1].

терапия аспирином 100 мг/сут. В связи с отсутствием противопоказаний 21.11.2014 г. в условиях общей анестезии, правым феморальным венозным доступом была проведена транс-септальная пункция, под контролем флюороскопии и ЧП-ЭХОКГ выполнена имплантация окклюдера АСР размером 21 мм. Процедура проводилась на фоне гепаринизации, время

активированного свертывания (АСТ) – в пределах 230–290. Операция прошла без осложнений. Данных за наличие остаточного кровотока по периметру устройства не обнаружено. На 3 сут после вмешательства пациент был выписан с рекомендациями продолжить двойную антитромбоцитарную терапию в течение 6 мес. При контрольной ЧП-ЭХОКГ через 45

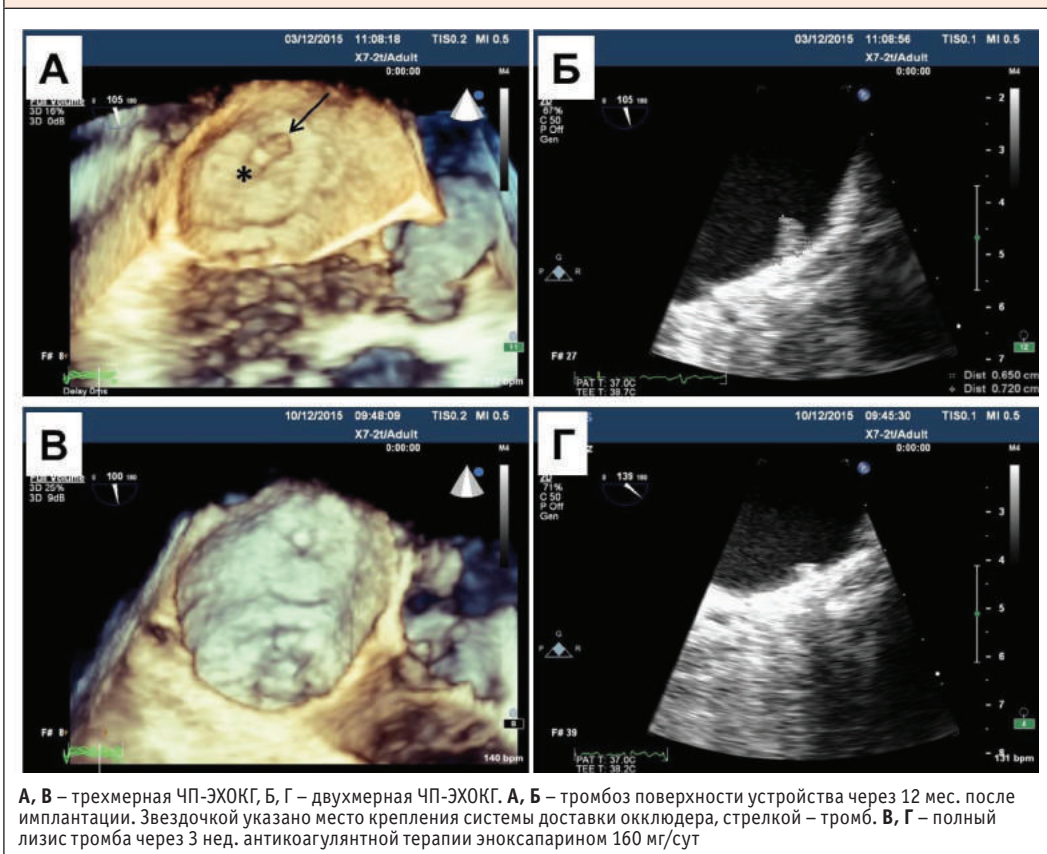
дней и 6 мес. патологии не выявлено, и терапия клопидогрелом была завершена. При контрольной ЧП-ЭХОКГ через 12 мес. на окклюдере вблизи места крепления доставочной системы было обнаружено подвижное гипозоногенное образование размером 0,7 x 0,7 см – тромб (рис. 3 А, Б), однако признаки остаточного кровотока по-прежнему не выявлялись. Пациент был госпитализирован, начата антикоагулянтная терапия эноксапарином в лечебной дозе 160 мг/сут подкожно. Через 3 нед. проводимой терапии при повторной ЧП-ЭХОКГ данных за наличие тромба на окклюдере не получено (рис. 3 В, Г). В связи с высоким риском

повторного тромбоза поверхности окклюдера и, как следствие, повторных ТЭО принято решение о возобновлении антикоагулянтной терапии препаратом с наименьшим риском внутричерепных кровоизлияний – аписабаном 10 мг/сут. В течение последующих 12 мес. на фоне терапии аписабаном рецидивирования тромбоза поверхности окклюдера, а также значимых эпизодов кровотечений зарегистрировано не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

С момента появления в 2001 г. первого устройства PLAATO технологии окклюзии УЛП были

РИСУНОК 3. Тромбоз поверхности окклюдера ушка левого предсердия Amplatzer CR
FIGURE 3. Amplatzer CR left atrial appendage occluder surface thrombosis



значимо усовершенствованы. Накоплена большая доказательная база, позволившая FDA одобрить использование устройства Watchman у пациентов с ФП неклапанной этиологии и повышенным риском ишемического инсульта, требующих приема оральных антикоагулянтов [7, 9]. Однако в настоящее время интервенционная окклюзия УЛП не показана в качестве альтернативы пероральным антикоагулянтам [1]. Связано это прежде всего с возможностью осложнений, при этом частота развития осложнений обусловлена как техническими аспектами имплантации, так и опытом оператора.

В определенном проценте случаев имплантация окклюдера не приводит к предотвращению внутрипредсердного тромбоза. Тромбоз предсердной поверхности устройства может стать причиной эмболии и вызывать инсульт, транзиторную ишемическую атаку или периферическую эмболизацию. Неполное закрытие УЛП с сохранением остаточного кровотока по периферии устройства приводит к возникновению турбулентного потока вокруг устройства и вызывает стаз крови в остаточном кармане УЛП. Вследствие этого усиливается адгезия тромбоцитов к полимерному покрытию поверхности устройства, и формируется тромб по кромке окклюдера. В исследовании PROTECT – AF тромбы, ассоциированные с имплантацией окклюдера Watchman, были выявлены в 20 (4,2%) из 478 случаев удачной имплантации устройства, а инсульт, ассоциированный с выявленным тромбозом, выявлялся в 0,3% случаев на 100 пациенто-лет [7]. Возможность развития этого осложнения несколько уменьшила общую эффективность имплантации окклюдера УЛП. Первичная комбинированная конечная точка в виде инсульта, системной эмболии, сердечно-сосудистой смерти у этих пациентов оказалась промежуточной между всеми остальными пациентами с имплантированными устройствами Watchman и принимавшими варфарин [10]. По данным

регистра ASAP у пациентов, применяющих двойную антитромбоцитарную терапию (ДАТ) после имплантации устройства Watchman, тромбы на поверхности устройства были обнаружены в 3,4% случаев [11]. Из 24 пациентов, подвергшихся имплантации устройства Amulet, тромбоз поверхности устройства был обнаружен у 4 (17%) на протяжении 11 ± 8 нед. наблюдения [12]. López-Miniguez et al. сообщают об обнаружении тромбов у 5 (14,3%) из 35 пациентов с окклюдерами типа ACP [13], но без детального анализа факторов риска развития тромбов на окклюдерах. В полной мере данные о частоте встречаемости тромбоза поверхности устройства ACP были получены J. Saw et al. в 2017 г. В этом исследовании ретроспективно были проанализированы данные ЧП-ЭХОКГ 344 пациентов с ФП неклапанной этиологии после успешной во всех случаях имплантации устройства ACP. Медиана наблюдения составила 134 дня. Тромбоз поверхности устройства был обнаружен в 3,2% случаев (11 пациентов, в 4 случаях – подвижные тромбы), остаточный ток крови по периферии устройства – в 12,5% случаев, при этом факторами риска развития тромбоза поверхности устройства эти авторы называют женский пол и курение. Семь пациентов после имплантации получали ДАТ, 3 – монотерапию клопидогрелом, 1 – оральные антикоагулянтные препараты. Об изменении антитромботической терапии после обнаружения тромбов на устройстве авторами не сообщается, однако по результатам динамического наблюдения ни острое нарушение мозгового кровообращения, ни эпизоды транзиторной ишемической атаки у этих пациентов зарегистрированы не были [8]. В. Plicht et al., изучив случаи возникновения тромбоза поверхности устройства у 34 больных с имплантированным ACP, установили, что факторами риска тромбообразования являются сниженная фракция выброса левого желудочка (<50%), высокий риск ТЭО по шкале CHADS₂ или CHA₂DS₂VAS_c, а также

повышение количества тромбоцитов в общем анализе крови. Вероятно, ответ тромбоцитов на имплантацию чужеродного материала является диспропорциональным даже при нормальном их количестве, что подчеркивает важность эффективного ингибирования их активности [14].

Оптимальная длительность антитромботической терапии после имплантации окклюдеров была определена в преclinical исследованиях. В исследовании на собаках с имплантированным устройством Watchman продемонстрировано, что белый паннус покрывает левопредсердную поверхность устройства к 45 дню, в то время как за устройством в УЛП организуется тромб, и происходит резорбция фибрина [15]. В ходе другого исследования на собаках, в котором сравнивали сроки эндотелизации устройств Watchman и АСР, было обнаружено, что полное неоэндотелиальное покрытие устройства Watchman происходит к 28-му дню, в то время как покрытие поверхности диска АСР к этому сроку остается неполным, особенно на нижнем крае и конце винта [16]. Полное покрытие предсердной поверхности АСР стабильной зрелой неоинтимой с диффузным врастанием зрелой соединительной ткани в устройство возникает к 90-му дню [17]. Предполагается, что тромбоз поверхности устройства возникает преимущественно на неэндотелизированной части устройства, которой в случае Watchman является резьбовая вставка, а в случае АСР – проксимальный конец винта, кроме того, поверхность АСР больше, чем устройства Watchman, что, вероятно, объясняет большую частоту тромбоза устройств [18]. С учетом того, что большинство тромбов происходило из центрального винта окклюдера АСР, одним из возможных путей уменьшения частоты возникновения тромбозов является модификация его конструкции. С другой стороны, высокий процент постинтервенционных тромбозов после имплантации АСР может свидетельствовать о недостаточности

применения ДАТ после вмешательства. Одной из возможных стратегий является применение оральных антикоагулянтных препаратов после имплантации АСР по аналогии с исследованием PROTTECT-AF, в котором все пациенты получали варфарин в течение 45 дней после имплантации Watchman с последующей ДАТ в течение 6 мес. В описанном нами случае применение варфарина было противопоказано в связи с внутричерепным кровоизлиянием, возникшим на фоне его приема. Хорошо известно, что «новые» пероральные антикоагулянты в отличие от варфарина не требуют регулярного лабораторного контроля и как минимум не уступают ему по эффективности [19]. Их прием ассоциируется с меньшей частотой геморрагических осложнений по сравнению с варфарином, и, что особенно важно в описанном клиническом случае, НОАК вдвое безопаснее в отношении риска развития внутричерепных кровотечений [20]. Однако в мировой литературе данных о возможности использования «новых» пероральных антикоагулянтов после закрытия УЛП у пациентов с ФП нет. В исследовании, выполненном А.А. Калемберг и соавт. в 2014 г., впервые проведено сравнение эффективности комбинации дабигатрана этексилата 220 мг в сочетании с аспирином 75 мг и ДАТ у пациентов с высоким тромбоэмболическим и геморрагическим риском в послеоперационном периоде эндоваскулярной изоляции УЛП. В ходе работы было выполнено 50 операций по имплантации окклюдеров в УЛП, в 26 случаях было установлено устройство АСР, в 24 случаях – Watchman. Достоверных отличий между группами сравнения обнаружено не было, однако тромбоз поверхности устройства был обнаружен у 1 пациента в группе ДАТ, 1 малое кровотечение было зафиксировано у пациента группы аспирин + дабигатран. Авторы делают вывод о возможности временного назначения комбинации дабигатрана 220 мг/сут и аспирина 75 мг/сут в качестве профилактики ТЭО, связанных

с имплантированным устройством [21]. Однако существенными ограничениями этого исследования являются небольшое количество больных, а также отсутствие структурного подхода к назначению антитромботических препаратов в зависимости от типа имплантированного устройства.

В заключение необходимо отметить, что интервенционный метод профилактики ТЭО может служить вспомогательным методом только у пациентов с абсолютными противопоказаниями к назначению антикоагулянтов. При этом в связи с риском тромбообразования на поверхности устройства избежать назначения антикоагулянтов удается далеко не всегда.

Следует отметить, что необходимость пожизненного приема ацетилсалициловой кислоты после установки окклюдера УПП, а также применение ОАК после вмешательства могут дискредитировать преимущества эндоваскулярных методов. В представленном случае мы использовали апиксабан для предотвращения рецидивирования тромбообразования на поверхности устройства, однако длительность подобной терапии, а также безопасность и эффективность применения новых антикоагулянтных препаратов после имплантации окклюдеров должны быть изучены в ходе крупных рандомизированных исследований.



ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha Dipak et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European heart journal*. 2016.
2. Клинические рекомендации ВНОА, РКО, АССХ: Диагностика и лечение фибрилляции предсердий, 2017. [VNOA, RSC, RACVS Clinical Recommendations: Diagnostics and Treatment of Atrial Fibrillation, 2017.] (In Russ.)
3. Hart R.G., Pearce L.A., Aguilar M.I. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2007;146:857-67.
4. Blackshear J.L., Odell J.A. Appendage obliteration to reduce stroke in cardiac surgical patients with atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg*. 1996;61:755-9.
5. Ганеева О.Н. Окклюзия ушка левого предсердия при фибрилляции предсердий. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2014;4:104-112. [Ganeeva O.N. Left atrial appendage occlusion in atrial fibrillation. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya*. 2014;4:104-112.] (In Russ.)
6. Meier B., Blaauw Y., Khattab A.A., Lewalter T., Sievert H., Tondo C., Glikson M. Document Reviewers. EHRA/EAPCI expert consensus statement on catheter-based left atrial appendage occlusion *Eurpace*. 2014 Oct;16 (10):1397-416.
7. Reddy V.Y., Holmes D., Doshi S.K., Neuzil P., Kar S. Safety of percutaneous left atrial appendage closure: results from the Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients with AF (PROTECT AF) clinical trial and the Continued Access Registry. *Circulation*. 2011;123:417-24.
8. Saw J., Tzikas A., Shakir S. et al Incidence and Clinical Impact of Device-Associated Thrombus and Peri-Device Leak Following Left Atrial Appendage Closure With the Amplatzer Cardiac Plug. *JACC Cardiovasc Interv*. 2017 Feb 27;10 (4):391-39.
9. Holmes D.R. Jr, Kar S., Price M.J., Whisenant B., Sievert H., Doshi S.K., Huber K., Reddy V.Y. Prospective randomized evaluation of the Watchman Left Atrial Appendage Closure device in patients with atrial fibrillation versus long-term warfarin therapy: the PREVAIL trial. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:1-12.
10. Main M.L., Fan D., Reddy V.Y. et al. Assessment of Device-Related Thrombus and Associated Clinical Outcomes With the WATCHMAN Left Atrial Appendage Closure Device for Embolic Protection in Patients With Atrial Fibrillation (from the PROTECT-AF Trial). *Am J Cardiol*. 2016 Apr 1;117 (7):1127-34.
11. Braut A., Neuzil P., Schuler G. et al. LAA closure with the Watchman device in patients with contraindications to warfarin: preliminary results from the ASA Plavix Registry (ASAP). *Eur Heart J*. 2011;32:6-7.
12. Sedaghat A., Schrickel J.W., Andrié R., Schueler R. Thrombus formation after left atrial appendage occlusion with the amplatzer amulet device. *Am J Cardiol*. 2016;118:1836-1841.
13. López-Minguez J.R., Eldoayen-Gragera J., González-

- Fernández R. et al. Immediate and one-year results in 35 consecutive patients after closure of left atrial appendage with the Amplatzer Cardiac Plug. *Rev Esp Cardiol.* 2013;66:90-7.
14. Plicht B., Konorza T.F., Kahlert P. Risk factors for thrombus formation on the Amplatzer Cardiac Plug after left atrial appendage occlusion. *JACC Cardiovasc Interv.* 2013 Jun;6 (6):606-13.
15. Schwartz R.S., Holmes D.R., Van Tassel R.A. et al. Left atrial appendage obliteration: mechanisms of healing and intracardiac integration. *J Am Coll Cardiol Interv.* 2010;3:870-7.
16. Kar S., Hou D., Jones R. et al. Impact of WATCHMAN and Amplatzer devices on left atrial appendage adjacent structures and healing response in a canine model. *J Am Coll Cardiol Interv.* 2014;7:801-9.
17. Bass J.L. Transcatheter occlusion of the left atrial appendage – experimental testing of a new Amplatzer device. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2010;76:181-5.
18. Park J.W., Bethencourt A., Sievert H. et al. Left atrial appendage closure with Amplatzer cardiac plug in atrial fibrillation: initial European experience. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2011;77:700-6.
19. Шахматова О.О. Проблема внутривенных кровотечений на фоне приема «новых» пероральных антикоагулянтов. *Атеротромбоз.* 2014;2:57-64. [Shakhmatova O.O. Problem of intracranial bleeding on the background of «new» oral anticoagulants. *Aterotromboz.* 2014;2:57-64.] (In Russ.)
20. Ruff C.T., Giugliano R.P., Braunwald E. 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;383:955-962.
21. Калемберг А.Н. Оптимизация лечения пациентов с фибрилляцией предсердий и высоким тромбэмболическим и геморрагическим риском на основе сравнения консервативного подхода и имплантации окклюдизирующего устройства ушка левого предсердия. Дис. ... канд. мед. наук. 2015: 63-64. [Calemberg A.N. Optimization of treatment of patients with atrial fibrillation and high thromboembolic and hemorrhagic risk by comparing the conservative approach and implantation of left atrial appendage occlusal device. Thesis. ... Cand. of Sci. (Med) 2015: 63-64.] (In Russ.)

Поступила / Received 14.03.2019

ДИАГНОСТИКА АНТИФОСФОЛИПИДНОГО СИНДРОМА У ЛИЦ С КЛИНИЧЕСКИМИ КРИТЕРИЯМИ ЗАБОЛЕВАНИЯ. ОПЫТ ОТДЕЛЬНОГО АМБУЛАТОРНОГО ЦЕНТРА

Т.В. Вавилова^{1,2}, Л.А. Исаева², К.Ю. Гринченко¹, Ю.Д. Богатенкова², В.А. Сорокоунов^{2,3}

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 197341, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д. 2

² Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городской консультативно-диагностический центр № 1»: 194354, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Сикейроса, д. 10, литер А

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

Информация об авторах:

Вавилова Татьяна Владимировна – д.м.н., профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (921) 913-78-10; e-mail: vtv.lab.spb@gmail.com

Исаева Людмила Александровна – врач Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городской консультативно-диагностический центр № 1»; тел.: +7 (952) 283-20-89; e-mail: promedol999@mail.ru

Гринченко Ксения Юрьевна – клинический ординатор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (965) 770-68-65; e-mail: ksero4ka@yandex.ru

Богатенкова Юлия Дмитриевна – к.м.н., Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городской консультативно-диагностический центр № 1»; тел.: +7 (921) 912-54-98

Сорокоунов Виктор Александрович – д.м.н., профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (911) 980-97-39; e-mail: vasorokoumov@yandex.ru

Резюме

Антифосфолипидный синдром (АФС) – это иммуноопосредованное нарушение коагуляции, диагностика которого требует обязательного лабораторного подтверждения. Поскольку клинические проявления АФС крайне разнообразны, в процесс диагностики вовлекаются различные специалисты – неврологи, кардиологи, хирурги, гематологи, эндокринологи, врачи клинической лабораторной диагностики и др. До настоящего времени остается открытым вопрос, кто именно должен ставить окончательный диагноз и курировать пациента с АФС. Опыт отдельного диагностического центра показывает распределение назначений и их соответствие рекомендациям при участии в этом процессе врачей разных специальностей. В нашем исследовании представлены также данные о частоте назначения лабораторных тестов для подтверждения АФС, которая составляет 1,2% от всех коагуляционных тестов. Среди пациентов с подозрением на АФС на основании клинических признаков только у 12,2% был подтвержден диагноз. Представлены опасности получения ложноположительных результатов, которые должны быть учтены при назначении лабораторных исследований.

Ключевые слова: антифосфолипидный синдром, лабораторные тесты, диагностические критерии

Для цитирования: Вавилова Т.В., Исаева Л.А., Гринченко К.Ю., Богатенкова Ю.Д., Сорокоунов В.А. Диагностика антифосфолипидного синдрома у лиц с клиническими критериями заболевания. Опыт отдельного амбулаторного центра. *Атеротромбоз*. 2019;1:92-98. DOI: <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2019-1-92-98>

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

DIAGNOSIS OF ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME IN PEOPLE WITH CLINICAL CRITERIA OF THE DISEASE. EXPERIENCE OF A SEPARATE OUTPATIENT CENTER

Tatyana V. Vavilova^{1,2}, Ludmila A. Isaeva², Ksenia Yu. Grinchenko¹, Julia D. Bogatenkova², Victor A. Sorokoumov^{2,3}

¹ Federal State Budgetary Institution "Almazov National Medical Research Center" of the Ministry of Health of the Russian Federation: 197341, Russia, St. Petersburg, Akkuratova St., 2

² Saint-Petersburg State Budgetary Health Institution "City Consulting and Diagnostic Center № 1": 194354, Russia, Saint-Petersburg, 10, Siqueiros Street, liter A

³ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University" of the Ministry of Healthcare of Russian Federation: 197022, Russia, St. Petersburg, Lva Tolstogo St., 6-8

Author credentials:

Vavilova Tatyana Vladimirovna – Dr. of Sci. (Med), Professor, Federal State Budgetary Institution «Almazov National Medical Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation tel.:+7 (921) 913-78-10; e-mail: vtv.lab.spb@gmail.com

Isaeva Ludmila Aleksandrovna – Doctor of the St. Petersburg State Budgetary Health Institution «City Consulting and Diagnostic Center № 1»; tel: +7 (952) 283-20-89; e-mail: promedol999@mail.ru

Grinchenko Ksenia Yurievna – Clinical Resident of the Federal State Budgetary Institution «Almazov National Medical Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel: +7 (965) 770-68-65; e-mail: ksepo4ka@yandex.ru

Bogatenkova Julia Dmitrievna – Cand. of Sci. (Med), St. Petersburg State Budgetary Health Institution «City Consulting and Diagnostic Center № 1»; tel: +7 (921) 912-54-98

Sorokoumov Victor Alexandrovich – Dr. of Sci. (Med), Professor, Federal State Educational Institution of Higher Education «Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel: +7 (911) 980-97-39; e-mail: vasorokoumov@yandex.ru

Abstract

Antiphospholipid syndrome (APS) is an immune-mediated violation of coagulation, the diagnosis of which requires mandatory laboratory confirmation. Since the clinical manifestations of APS are extremely diverse, various specialists are involved in the diagnostic process – neurology, cardiologists, surgeons, hematologists, endocrinologists, laboratory medicine specialists, etc. So far, it remains an open question what specialist exactly should make the final diagnosis and supervise patient with APS. The experience of a separate diagnostic center shows the distribution of prescriptions and their compliance with the international recommendations. This study also provides data on the frequency of prescribing laboratory tests to confirm APS, which is 1.2% of all coagulation tests. Among the patients with suspected APS on the basis of clinical signs, only 12.2% of the diagnosis was confirmed. Presents the dangers of obtaining false-positive results that should be taken into account when prescribing laboratory tests.

Keywords: antiphospholipid syndrome, laboratory tests, diagnostic criteria

For citing: Vavilova T.V., Isaeva L.A., Grinchenko K.Yu., Bogatenkova Ju.D., Sorokoumov V.A. Diagnosis of antiphospholipid syndrome in people with clinical criteria of the disease. Experience of a separate outpatient center. *Atherothrombosis*. 2019;1:92-98. DOI: <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2019-1-92-98>

Conflict of interest: The author declare no conflict of inter

ВВЕДЕНИЕ

Антифосфолипидный синдром (АФС) – это иммуноопосредованное нарушение коагуляции, в ходе которого формирующиеся аутоантитела активируют компоненты системы гемостаза, приводят к повторным венозным и артериальным тромбозам, а также осложнениям

беременности или ее невынашиванию [1]. Совокупность клинических и лабораторных критериев позволяет сформулировать диагноз АФС [2] и, следовательно, определить правильную тактику ведения пациента, поскольку в лечении таких больных ведущее значение имеет профилактика тромботических осложнений [3].

Лабораторное тестирование, которое является обязательным для постановки диагноза АФС, представляет собой непростую задачу. Ее решение может быть обеспечено только правильно и своевременно назначенными вполне определенными исследованиями, выполнением их в соответствии с международными рекомендациями, а также правильной интерпретацией результатов. В широкой клинической практике АФС встречается редко (0,05–0,2% популяции), поэтому в практике терапевта это не будет самой актуальной задачей [4]. Но в условиях специализированных учреждений, диагностических и перинатальных центров пациенты с подозрением на АФС будут встречаться часто, и лечащий врач должен быть готов выполнить весь диагностический протокол правильно.

Цель исследования: определить частоту встречаемости лабораторно подтвержденного АФС у лиц с клиническими критериями заболевания в условиях многопрофильного диагностического центра.

Материал и методы. Работа была выполнена на базе ФГБУЗ «Городской консультативно-диагностический центр № 1» Санкт-Петербурга (ГКДЦ № 1). В составе учреждения функционируют центр профилактики инсульта и кабинет контроля антикоагулянтной терапии, что определяет направление в Центр профильных пациентов с перенесенными тромботическими эпизодами, нуждающихся в постоянной антиромботической терапии. Здесь также концентрируются больные, имеющие трудности с подбором дозы варфарина, геморрагические осложнения или рецидивы тромботических эпизодов.

Исследование выполнено на основании анализа базы лабораторных данных коагулологических и иммунологических исследований за 6 мес. 2016 г. Исследования выполнялись по направлению врачей-клиницистов у пациентов с подозрением на АФС. Основанием служили клинические критерии диагноза: перенесенные непровоцированные эпизоды венозных или

артериальных (некардиоэмболический ишемический инсульт, острый коронарный синдром) тромбозов, осложнения беременности, соответствующие критериям диагностики АФС [2].

В соответствии с рекомендациями ISTH проводилось и лабораторное исследование, которое выполнялось по двум направлениям – коагулологическое тестирование на наличие волчаночного антикоагулянта (ВА) и иммунологическое выявление антикардиолипидных антител и антител к $\beta 2$ гликопротеину 1 (анти- $\beta 2$ ГП) методом иммуноферментного анализа (ИФА) [5].

Определение ВА проводили на анализаторе STA-Compact в два этапа. На первом этапе использовали тест с разведенным ядом гадюки Рассела – dRVV тест с реагентом STA-Staclot dRVV Screen для скринингового теста. Рассчитывали скрининговое отношение (СО) как время свертывания исследуемой плазмы / время свертывания пулированной нормальной плазмы. Если $СО > 1,2$, то результат теста считался положительным, что потенциально указывало на присутствие ВА и являлось показанием к выполнению исследования с подтверждающим тестом STA-Staclot dRVV Confirm. Рассчитывали подтверждающее отношение (ПО): $ПО = \text{время свертывания исследуемой плазмы} / \text{время свертывания пулированной нормальной плазмы}$. Конечный результат выражали в виде нормализованного отношения (НО). $НО = СО/ПО$. Если $НО \geq 1,2$, то результат на наличие ВА положительный, для окончательной постановки диагноза рекомендовали повторное проведение исследования через 12 нед. В качестве пулированной нормальной плазмы использовали приготовленный в лаборатории пул из 20 нормальных плазм пациентов с нормальными результатами скрининговых тестов (протромбиновое время, АЧТВ, фибриноген). В случае если $СО < 1,2$ или $НО < 1,2$, но выявлено удлинение АЧТВ в скрининговом тесте, в т. ч. с реагентом РТТ-ЛА, обязательным являлось проведение теста

смешивания для исключения дефицита факторов свертывания.

Предпочтительным условием было взятие образцов крови до назначения или в отсутствие антикоагулянтной терапии, т. к. она может оказывать влияние на результаты исследования. Терапия анти-витамин К препаратами (варфарин) должна быть приостановлена за 1–2 нед. до определения ВА. Если на время отмены препарата используется введение низкомолекулярного гепарина, то последнюю инъекцию рекомендовали проводить более чем за 12 ч до исследования. Определение ВА у пациентов, принимающих анти-витамин К препараты, возможно только в случае $MNO < 1,5$.

Исследование на ВА проводили в свежей венозной крови, стабилизированной 0,109 М (3,2%) раствором цитрата натрия в соотношении 9:1; выполнялось двойное центрифугирование: первичного образца (2000 g, 15 мин, комнатная температура) и плазмы (супернатанта) в неактивирующей пластиковой пробирке (2500 g, 10 мин, комнатная температура).

Для проведения статистического исследования была проведена обработка результатов из базы данных лабораторной информационной системы ГКДЦ № 1 с помощью программы Statistica Trial.

Результаты исследования. Нами было проанализировано 12 225 исследований различных показателей, характеризующих работу свертывающей системы крови, выполненных в клинико-диагностической лаборатории ЦКДЛ в течение 6 мес. В 147 случаях был назначен по меньшей мере один тест для выявления АФС. Назначения были сформированы в основном на основании консультирования гематологом (34,0%) или неврологом (36,1%). Реже направлялись на исследования пациенты кардиологами и хирургами (по 8,2%), эндокринологом (3,4%), пульмонологом и гастроэнтерологом (по 1,4%). Некоторое количество больных обратились в лабораторию самостоятельно (4,7%). Однако

исследование антител проводилось только у 101 пациента, что объясняется недоназначением, слабой образованностью врачей, отсутствием локальных протокола обследования.

Структура назначений отражает специализацию диагностического центра и его предназначение работать с наиболее сложными и диагностически неясными больными. Также данное распределение назначений коррелирует с представленной в литературе структурой сосудистых осложнений у больных с АФС [6].

Среди проведенных исследований было получено 27,9% положительных результатов на наличие ВА в скрининговом тесте, из них 18 имело $NO \geq 1,2$. То есть наличие ВА было подтверждено у 12,2% пациентов с клиническим подозрением на АФС. Повторные положительные результаты были получены через 12 нед. у 16 больных (8,2%).

Антитела исследованы только у 101 больного. В 9,0% случаев были получены положительные результаты на антикардиолипиновые антитела IgG и 12,8% – на IgM; положительные результаты на анти-β2 ГП IgG и IgM распределились поровну – по 16,8%.

Тройная позитивность (наличие ВА и критерийных антител обоих типов) была отмечена в 3,4% случаев. У этих пациентов имеется наибольшая опасность тромботических осложнений. Из них был 1 мужчина и 4 женщины, все с венозными тромбозами в анамнезе и инсультом, а также у женщин были потери беременностей на поздних сроках.

Анализ связи между положительным результатом скринингового теста на ВА и показателями свертывания крови показал логичную достоверную взаимосвязь с удлинением АЧТВ и иммунологическими исследованиями на антифосфолипидные антитела, причем класса IgG (табл. 1). Это подтверждает необходимость специального обследования для выявления антифосфолипидных антител в рамках лабораторного подтверждения диагноза АФС

ТАБЛИЦА 1. Связь результатов исследований системы гемостаза и лабораторного подтверждения наличия антифосфолипидных антител, в т. ч. волчаночного типа (скрининговое отношение)
TABLE 1. Correlation of the results of hemostasis studies and laboratory confirmation of antiphospholipid antibodies, including lupus type (screening ratio)

НАЗВАНИЕ ТЕСТА	R	P
Средний объем тромбоцитов	0,0453	0,805
Количество тромбоцитов	-0,2176	0,216
АЧТВ	0,6989	0,0001
Антикардиолипиновые антитела IgG	0,8507	0,0001
Антикардиолипиновые антитела IgM	-0,1134	0,634
$\beta 2$ ГП IgG	0,8677	0,0001
$\beta 2$ ГП IgM	0,1300	0,585
D-димер	0,0007	0,997
МНО	0,4380	0,005
Тромбиновое время	0,1956	0,260
Фактор VIII, активность	0,3581	0,280
Фактор Виллебранда	0,3221	0,109
Фибриноген	0,1969	0,257

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

МНО – международное нормализованное отношение

ТАБЛИЦА 2. Корреляционная связь результатов исследований системы гемостаза и наличия АФС
TABLE 2. Correlation between the results of hemostasis studies and the presence of APS

НАЗВАНИЕ ТЕСТА	R	P
Средний объем тромбоцитов	-0,0199	0,942
Количество тромбоцитов	-0,5754	0,020
АЧТВ	0,6231	0,006
Антикардиолипиновые антитела IgG	0,9100	0,004
Антикардиолипиновые антитела IgM	0,700	0,077
$\beta 2$ GPI IgG	0,9570	0,001
$\beta 2$ GPI IgM	0,0488	0,917
D-димер	-0,0128	0,964
МНО	0,0327	0,898
Тромбиновое время	-0,5086	0,044
Фактор VIII, активность	0,6899	0,310
Фактор Виллебранда	0,3747	0,256
Фибриноген	0,1441	0,595

и отсутствие информативности скрининговых или дополнительных исследований коагулограммы.

В случае получения $НО \leq 1,2$, что указывает на наличие ВА и АФС, эти корреляции сохраняются. Присоединяется отрицательная связь с количеством тромбоцитов и тромбиновым временем (табл. 2). До 2006 г. тромбоцитопения была включена в критерии диагностики АФС, т. е. является достаточно типичной для данной группы больных, что подтверждено в нашем исследовании.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

История изучения АФС как самостоятельного синдрома началась в 1983 г., когда G.R.V. Hughes впервые обратил внимание на то, что у пациентов с ВА наблюдается определенная закономерность в развитии на первый взгляд не связанных между собой клинических проявлений, в частности цереброваскулярных нарушений (рецидивирующий инсульт) и патологии беременности (спонтанные аборт). Автор предположил, что речь идет об особом клинико-лабораторном синдроме, который в 1986 г. назвал «антифосфолипидным синдромом». Этот термин и используется до настоящего времени.

Прогресс в изучении АФС во многом связан с разработкой стандартизованных чувствительных и специфичных методов определения антикардиолипидных антител и особенно расшифровкой структуры антигенных детерминант (эпитопов), с которыми реагируют эти антитела. В 1990 г. три группы исследователей независимо друг от друга представили данные о том, что антикардиолипидные антитела, выявляемые в сыворотке больных с АФС, связываются с кардиолипином только в присутствии кофактора, который был идентифицирован как $\beta 2$ -гликопротеин-1 ($\beta 2$ -ГП-1).

В последующем в 1999 г. в Саппоро и в 2004 г. в Сиднее были сформированы диагностические критерии АФС [2]. Лабораторная диагностика,

обязательная для установления диагноза АФС, является сложной организационно-технологической задачей. Необходимо использовать валидированные методы и правильно интерпретировать полученные результаты. Так, срок повторного исследования для подтверждения персистенции антител составляет 12 нед. Антикардиолипидные антитела: обнаружение аКЛ классов IgG и/или IgM в сыворотке или плазме в среднем или высоком титре; антитела к $\beta 2$ -гликопротеину: обнаружение классов IgG и/или IgM в сыворотке или плазме в титре более 99-го перцентиля здоровой популяции, выявленные с помощью стандартизованной ИФА тест-системы.

Эксперты отмечают, что присутствующие врожденные или приобретенные факторы риска тромбоза не являются причиной исключения АФС у больного. Однако рекомендуется выделять группы пациентов в зависимости от отсутствия или наличия дополнительных факторов риска тромбоза. Такими факторами риска являются возраст (> 55 лет у мужчин, > 65 лет у женщин), наличие любых установленных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (гипертензия, диабет, повышенный холестерин ЛНП или низкий холестерин ЛВП, курение, наследственность, указывающая на раннее начало сердечно-сосудистых заболеваний в семье, индекс массы тела > 30 кг/м², микроальбуминурия, снижение скорости клубочковой фильтрации, врожденные тромбофилии, прием пероральных контрацептивов, нефритический синдром, опухоль, иммобилизация или хирургическое вмешательство).

В мае 2013 г. на IX Европейском форуме по антифосфолипидным антителам (European Forum on Antiphospholipid Antibodies – APA-Forum) было определено, что ВА – более значимый предиктор тромботических осложнений и потери беременности, чем изолированная позитивность по антикардиолипидным антителам и $\alpha \beta 2$ -ГП1; наиболее высокий риск

потери беременности имеют женщины с позитивностью ко всем трем видам антител (тройная позитивность).

Заключение. Лабораторная диагностика АФС является сложной задачей и должна выполняться в соответствии с рекомендациями международных сообществ по проведению такого рода диагностики. Частота подтверждения АФС в популяции с клинической вероятностью

диагноза невелика и составляет, по нашим данным, 12,2%. Значительным ограничением для правильной и надежной лабораторной диагностики служит отсутствие локальных протоколов диагностики и лечения. Агрессивные методы плазмафереза и гормональной терапии в большинстве случаев в настоящее время не поддерживаются.



ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Антифосфолипидный синдром. Под ред. Е.Л. Насонова. М.: Литтера, 2004, 424 с. [Antiphospholipid syndrome. Edited by E.L. Nasonov. Moscow: Littera, 2004, 424 p.] (In Russ.)
2. Miyakis S., Lockshin M., Atsumi T. et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* 2006;4:295–306.
3. Ruiz-Irastorza G., Cuadrado M., Ruiz-Arruza I. et al. Evidence-based recommendations for the prevention and long-term management of thrombosis in antiphospholipid antibody-positive patients: report of a task force at the 13th international congress on antiphospholipid antibodies. *Lupus.* 2011;20:206–218.
4. Durcan L., Petri M. In: Cervera R., Espinosa G., Khamashta M.A. (eds), Antiphospholipid syndrome in systemic autoimmune diseases, 2nd edition. Elsevier, Amsterdam, 2016:17–30.
5. Moore G.W. Recent Guidelines and Recommendations for Laboratory Detection of Lupus Anticoagulants. *Semin Thromb Hemost.* 2014;40(02):163-171.
6. Cervera R., Piette J.-C., Font J. et al. Antiphospholipid Syndrome. Clinical and Immunologic Manifestations and Patterns of Disease Expression in a Cohort of 1,000 Patients. *Arthritis and Rheumatism.* 2002;46(4):1019-1027.

Поступила /Received 22.05.2019

DOI: <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2019-1-99-114>

ГЕПАРИНИНДУЦИРОВАННАЯ ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ (ОБЗОР)

С.А. Васильев¹, Л.А. Горгидзе¹, Т.Н. Моисеева¹, Л.С. Аль-Ради¹, Н.И. Зозуля¹, М.А. Соколова¹, А.В. Мазуров²

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 125167, Россия, г. Москва, Новый Зыковский пр-д, д. 4

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 121552, Россия, г. Москва, 3-я Черепковская, д. 15а

Информация об авторах:

Васильев Сергей Александрович – д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник, врач-гематолог консультативного гематологического отделения с дневным стационаром по проведению высокодозной химиотерапии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Горгидзе Лана Анзоровна – к.биол.н., старший научный сотрудник отделения реанимации и интенсивной терапии с экспресс-лабораторией Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: lana380@mail.ru

Моисеева Татьяна Николаевна – к.м.н., врач-гематолог, заведующая консультативным гематологическим отделением с дневным стационаром по проведению высокодозной химиотерапии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Аль-Ради Любовь Сагтаровна – к.м.н., врач-гематолог, старший научный сотрудник, заместитель заведующей консультативного гематологического отделения с дневным стационаром по проведению высокодозной химиотерапии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Зозуля Надежда Ивановна – д.м.н., врач-гематолог, заведующая отделом коагулопатий Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Соколова Манана Александровна – к.м.н., врач-гематолог консультативного гематологического отделения с дневным стационаром по проведению высокодозной химиотерапии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Мазуров Алексей Владимирович – д.м.н., главный научный сотрудник, заведующий лабораторией клеточной адгезии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Резюме

Гепарининдуцированная тромбоцитопения (ГИТ) является серьезным и потенциально опасным для жизни побочным эффектом проводимой гепаринотерапии. Это опосредованный антителами процесс, приводящий к активации тромбоцитов, повышению прокоагулянтных характеристик крови и, как результат, угрожающему конечностям и опасному для жизни тромбозу. Венозные тромбозы при этом случаются чаще, чем артериальные, особенно распространены тромбозы глубоких вен нижних конечностей и тромбозы болевой легочной артерии. Смертность от осложнений гепаринотерапии происходит с частотой 20–30% случаев. Диагностика ГИТ затруднена. Такие основные симптомы, как тромбоцитопения и тромбообразование, крайне неспецифичны и могут присутствовать у онкологических больных и больных с кардиохирургическими патологиями без воздействия гепарина. У женщин вероятность развития ГИТ в 2 раза выше, чем у мужчин. В данном обзоре описываются патогенез, клинические особенности, современные методы диагностики, факторы риска для возникновения этого грозного осложнения гепаринотерапии, приведен обзор наиболее частых в применении препаратов для лечения ГИТ, даны современные клинические рекомендации для разных групп пациентов.

Ключевые слова: гепарининдуцированная тромбоцитопения, антикоагулянтная терапия, гепарины, тромбозы, сердечно-сосудистая хирургия, интенсивная терапия, шкала оценки 4Т

Для цитирования: Васильев С.А., Горгидзе Л.А., Моисеева Т.Н., Аль-Ради Л.С., Зозуля Н.И., Соколова М.А., Мазуров А.В.

Гепарининдуцированная тромбоцитопения (обзор). *Атеротромбоз*. 2019;1:99-114. DOI: <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2019-1-99-114>

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

HEPARIN-INDUCED THROMBOCYTOPENIA (REVIEW)

Sergei A. Vasiliev¹, Lana A. Gorgidze¹, Tat'yana N. Moiseeva¹, Lyubov' S. Al'-Radi¹, Nadezhda I. Zozulya¹, Manana A. Sokolova¹, Alexey V. Mazurov²

¹ Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Hematology" of the Ministry of Health of the Russian Federation: 125167, Russia, Moscow, Novyy Zikovskiy proezd, 4

² Federal State Budgetary Institution "National Medical Cardiology Research Center" of the Ministry of Health of the Russian Federation: 121552, Russia, Moscow, 3rd Cherepkovskaya, 15a

Author credentials:

Vasiliev Sergey Alexandrovich – Dr. of Sci. (Med), Professor, Leading Researcher, Hematologist of the Hematology Advisory Department with a day hospital for high-dose chemotherapy of the Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Hematology» of the Ministry of Health of the Russian Federation

Gorgidze Lana Anzorovna – Cand. of Sci. (Bio), Senior Researcher at the Department of Intensive Care with the expresslaboratory of the Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Hematology» of the Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail:lana380@mail.ru

Moiseeva Tatyana Nikolaevna – Cand. of Sci. (Med), Hematologist, Head of the Hematology Department with a day hospital for high-dose chemotherapy of the Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Hematology» of the Ministry of Health of the Russian Federation

Al'-Radi Lyubov Sattarovna – Cand. of Sci. (Med), Hematologist, Senior Researcher, Deputy Head of the Hematology Department with a day hospital for high-dose chemotherapy of the Federal State Budget Institution «National Medical Research Center of Hematology» of the Ministry of Health of the Russian Federation

Zozulya Nadezhda Ivanovna – Dr. of Sci. (Med), Hematologist, Head of Coagulopathy Department of the Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Hematology» of the Ministry of Health of the Russian Federation

Sokolova Manana Aleksandrovna – Cand. of Sci. (Med), Hematologist of the Hematology Advisory Department with a day hospital for high-dose chemotherapy of the Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Hematology» of the Ministry of Health of the Russian Federation

Mazurov Alexey Vladimirovich – Dr. of Sci. (Med), Chief Researcher, Head of the Cell Adhesion Laboratory of the Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Cardiology» of the Ministry of Health of the Russian Federation

Abstract

Heparin-induced thrombocytopenia (HIT) is a serious and potentially life-threatening side effect of heparinotherapy. It is an antibody-mediated process that causes platelet activation, increases the procoagulant characteristics of the blood and, as a result, endangering limbs and life-threatening thrombosis. Venous thrombosis is more common than arterial thrombosis, especially deep vein thrombosis of the lower limbs and pulmonary artery thrombosis. Mortality from complications of heparinotherapy occurs with a frequency of 20–30% of cases. Diagnosis of HIT is difficult. Such basic symptoms as thrombocytopenia and thrombosis are extremely non-specific and may be present in cancer patients and patients with cardio-surgical pathologies without the impact of heparin. Women are twice as likely to have HIT as men. This review describes pathogenesis, clinical features, modern diagnostic methods, risk factors for the emergence of this formidable complication of heparinotherapy, gives an overview of the most frequent use of drugs for the treatment of HIT, and gives modern clinical recommendations for different groups of patients.

Keywords: heparin-induced thrombocytopenia, anticoagulant therapy, heparins, thrombosis, cardiovascular surgery, intensive care, 4T scale

For citing: Vasiliev S.A., Gorgidze L.A., Moiseeva T.N., Al' – Radi L.S., Zozulya N.I., Sokolova M.A., Mazurov A.V. Heparin-induced thrombocytopenia (Review). *Atherothrombosis*. 2019;1:99-114. DOI: <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2019-1-100-114>

Conflict of interest: The author declare no conflict of interest

ВВЕДЕНИЕ

Пациенты с сердечно-сосудистой патологией, пациенты ортопедического и травматологического профилей, получающие гепарин перед оперативным вмешательством, во время нахождения на искусственном кровообращении или в послеоперационном периоде подвергаются повышенному риску развития

гепарининдуцированной тромбоцитопении (ГИТ), частота возникновения которой достигает 5% случаев [1, 2]. Диагноз ГИТ может быть затруднен, если он основан исключительно на развитии тромбоцитопении или тромбообразования, поскольку у пациентов кардиохирургического профиля, онкологических больных и примерно у половины реанимационных пациентов

наблюдается тромбоцитопения, не имеющая отношения к ГИТ [3, 4]. Вторым важным симптомом ГИТ – тромбообразование, может возникать у пациентов при проведении процедуры заместительной почечной терапии [5] и онкогематологических больных на фоне развившегося сепсиса после высокодозной химиотерапии [6]. Именно тромбообразование и является парадоксальной особенностью ГИТ: риск тромбоза варьирует от 30–50% при умеренной и до 90% – при выраженной тромбоцитопении. ГИТ была впервые описана в 1960-х гг. как состояние, связанное с высокой частотой заболеваемости и смертности [7]. ГИТ характеризуется резким снижением количества тромбоцитов (Tr) (более чем на 50%) обычно через 5–10 дней после начала терапии гепарином, причем с более высокой вероятностью ГИТ развивается в случае повторного использования гепарина.

Патогенез

Тромбоцитарный фактор 4 (PF4) – протеин, расположенный на поверхности Tr, связывается с гепарином и приводит к активации лимфоцитов с последующим образованием антител типа IgG. Эти антитела в свою очередь связываются с комплексом гепарин / PF4, что приводит к активации, агрегации и разрушению Tr, в результате чего выделяются прокоагулянтные соединения [8]. Результатом описанных событий является повышение гиперкоагуляционного статуса, что может привести к тромбозу [9].

Типы ГИТ

По механизмам развития заболевания, скорости падения количества Tr и подходам к терапии различают 2 основных типа тромбоцитопении, связанной с гепаринотерапией. Тип I – гепарин-ассоциированная неиммунная тромбоцитопения – развивается в результате прямого взаимодействия гепарина с мембраной Tr через специфические рецепторы P2Y12 и Пb/IIIa, что вызывает активацию и агрегацию Tr. ГИТ I

характеризуется кратковременным снижением числа Tr на 10–30% в первые 5 дней применения гепарина у 10–30% пациентов и обычно не бывает ниже $100 \times 10^9/\text{л}$, не является клинически значимым событием и не требует дополнительного лечения, кроме отмены гепарина. Даже при продолжении лечения гепарином количество Tr может нормализоваться. Тромбозы при этом типе тромбоцитопении развиваются редко. Тромбоцитопения II типа – ГИТ – является редкой, иммуноспецифической реакцией, развивающейся на 4–15-е сут от начала терапии. Это клинически значимый синдром, и именно этот тип тромбоцитопении наиболее часто приводит к тромбозам. Диагноз ГИТ II типа с тромбозом устанавливается в том случае, когда у пациента с ГИТ наблюдаются клинические признаки артериального или венозного тромбоза [10].

Факторы риска развития ГИТ I и II типов

Наибольшая вероятность развития ГИТ наблюдается у пациентов кардиохирургического профиля, поскольку в данном случае применение высоких доз гепарина является универсальной практикой [10].

Применение нефракционированного гепарина (НФГ) в 10 раз увеличивает развитие ГИТ по сравнению с низкомолекулярным гепарином (НМГ) [11, 12].

Пациенты, получающие гепарин бычьего происхождения, имеют повышенные шансы возникновения ГИТ, нежели пациенты, применяющие гепарин, полученный из свиньи [13]. В настоящее время в США применяют только гепарин свиного происхождения [10].

У женщин вероятность развития ГИТ в 2 раза выше, чем у мужчин.

Пациенты, получающие гепарин в течение 30 дней до оперативного вмешательства, попадают в зону высокого риска по вероятности появления антител и симптомов ГИТ в первые 5 дней после операции [14]. В группе больных,

у которых были выявлены антитела, тромбоцитопения и тромбозы, смертность в течение первых 30 дней после появления вышеописанных симптомов увеличивается на 30% по сравнению с больными с тромбоцитопенией, но без тромбозов [15].

Повышенный индекс массы тела, предоперационная сердечная недостаточность, повышенная интраоперационная доза гепарина, экстренное хирургическое вмешательство и операции на аорте служат дополнительными независимыми факторами риска в случае наличия антител при ГИТ II типа [16].

Клинические особенности ГИТ

Подозрения на развитие ГИТ возникают при падении количества Тг на 30–50% относительно максимального значения на 4–15-й день терапии гепарином. У 90% пациентов количество Тг опускается ниже $150 \times 10^9/\text{л}$. Однако нельзя диагностировать ГИТ, основываясь только на тромбоцитопении, поскольку у больных кардиохирургического профиля и у реанимационных больных в критических состояниях тромбоцитопения может развиваться по разным причинам (анемии различного генеза, миелодисплазии, супрессия костного мозга в результате проводимой токсичной терапии, сепсис, ДВС-синдром, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, почечный диализ, ВИЧ-ассоциированная тромбоцитопения и т.д.) [17]. Во время острой фазы ГИТ у пациентов обнаруживаются циркулирующие активные анти-PF4 / гепариновые антитела с одновременной тромбоцитопенией, что увеличивает вероятность тромбообразования до максимума [18]. Восстановление количества Тг происходит примерно через 1 нед. после прекращения приема гепарина у 90% пациентов, но может затянуться до нескольких недель [14]. Распад антител обычно занимает от 50 до 85 дней после постановки диагноза ГИТ. При повторной терапии гепарином антитела

могут и не вырабатываться, но тем не менее необходимо учитывать, что использование препаратов гепарина / гепариноидов в будущем должно быть сведено к минимуму для ограничения их воздействия. В этих случаях целесообразно применять болюсное введение гепарина при проведении искусственного кровообращения и планировать использование альтернативных антикоагулянтов в послеоперационном периоде [14].

Падение числа Тг в первые 4 дня терапии гепарином обычно не является ГИТ, исключения составляют случаи, когда пациент был иммунизирован ранее и имеет анти-PF4 / гепариновые антитела. У ранее иммунизированных пациентов уровень Тг обычно падает в первые часы после введения гепарина. Этот тип ГИТ называют «ГИТ с быстрым началом». Титр гепарин-зависимых антител быстро падает, и они перестают определяться более чем у 90% пациентов в течение 100 дней. У большинства пациентов анти-PF4 / гепариновые антитела, приводящие к активации Тг, исчезают намного раньше, обычно в течение 1-го мес. По этой причине «ГИТ с быстрым началом» следует подозревать главным образом у пациентов, получавших гепарин в течение последних 30 дней [19]. Такая динамика PF4-гепарин-зависимого иммунного ответа имеет значение для мониторинга количества Тг во время терапии гепарином. У всех пациентов, которые будут получать гепаринотерапию, должно быть определено количество Тг строго до начала терапии.

Венозная тромбоэмболия, в т. ч. тромбоэмболия легочной артерии, чаще встречается при ГИТ II типа, чем артериальный тромбоз [8]. Тем не менее у пациентов с ГИТ II типа может развиваться угрожающий конечностям артериальный тромбоз, инсульт, инфаркт миокарда [8], описан некроз надпочечников, приводящий к острой или хронической почечной недостаточности [20, 21].

ДИАГНОСТИКА ГИТ

Диагностические шкалы

Для верификации диагноза «ГИТ», в т. ч. для уменьшения количества бесполезных лабораторных исследований при подозрении на ГИТ, было разработано несколько систем клинической оценки данного состояния. К ним относятся: шкала J.A. Caprini [22], оценка вероятности НГТ Expert Probability Score [23], система оценки после искусственного кровообращения (post-CPB scoring system) [24] и наиболее часто используемая система оценки 4Т [25].

В соответствии с современными клиническими рекомендациями [26] диагностика ГИТ II типа должна начинаться с оценки вероятности данного состояния с использованием балльной шкалы – шкалы 4Т (табл. 1), которая получила наибольшее распространение во всем мире [27, 28].

Вероятность ГИТ II типа до тестирования: высокая = 6–8 баллов, промежуточная = 4–5 баллов, низкая = 0–3 балла.

Данная шкала предусматривает подсчет баллов по 4 критериям и 3 степеням, каждой категории присваивается от 0 до 2 баллов, сумма баллов оценивает состояние пациента как: 1)

низкая вероятность развития ГИТ: 0–3 балла; 2) промежуточная вероятность – 4–5 баллов и 3) высокая вероятность ГИТ – 6–8 баллов. Тем не менее положительная прогностическая ценность шкалы не до конца надежна, и диагноз в большей степени зависит от лечащего врача и требует подтверждения лабораторными тестами. У пациентов с низким баллом (<3) вероятность иммуноопосредованной ГИТ <5%, и тестирование на антитела к комплексу гепарин / PF4 не требуется. Тогда как у пациентов с умеренной (4–5 баллов) и высокой (6–8 баллов) клинической вероятностью необходимо выполнить лабораторный анализ на наличие антител к комплексу гепарин / PF4.

В начале 2014 г. на основании анализа литературы и собственного опыта Н.Ю. Семиголовским с соавт. было разработано упрощенное правило экспресс-диагностики ГИТ II типа: «100–5–100» – падение уровня тромбоцитов периферической крови до $100 \times 10^9/\text{л}$ на 5-й день применения гепаринов или в пределах 100 дней от их предшествующего использования [29]. Указанный уровень тромбоцитопении, согласно различным зарубежным и отечественным стандартам лечения, является пограничным для принятия решения об отмене гепарина [30].

ТАБЛИЦА 1. Клиническая балльная система оценки риска ГИТ II типа
TABLE 1. Pretest scoring system for heparin-induced thrombocytopenia type II

БАЛЛЫ/ПРИЗНАК	2 БАЛЛА	1 БАЛЛ	0 БАЛЛОВ
Тромбоцитопения	Падение Тг более 50% или $\text{Tг} \geq 20 \times 10^9/\text{л}$	Падение Тг на 30–50% или $\text{Tг} \geq 10\text{--}19 \times 10^9/\text{л}$	Падение Тг менее 30% или $\text{Tг} \leq 10 \times 10^9/\text{л}$
Время падения количества тромбоцитов после воздействия гепарина	5–10 сут или в 1-е сут (с применением гепарина в течение 30 дней в анамнезе)	≥ 10 сут или ≥ 1 дня (с применением гепарина в течение 30–100 дней в анамнезе)	≤ 4 дней без анамнеза применения гепарина
Тромбоз или другие осложнения	Новый доказанный тромбоз; некроз кожи в местах введения гепарина, острая системная реакция после внутривенного нефракционированного гепаринового болюса	Прогрессирующий или рецидивирующий тромбоз, эритематозные поражения кожи, подозрение на тромбоз	Ничего
Другие причины тромбоцитопении	Нет очевидных причин	Возможные причины	Определенные причины

Таким образом, вторым по важности критерием подтверждения диагноза ГИТ II типа у пациентов с клиническими проявлениями, кроме балльной шкалы, является обнаружение у них специфических антител к комплексу PF4/гепарин.

Диагностические лабораторные тесты

Все существующие на сегодняшний день лабораторные тесты для диагностики ГИТ основаны на идентификации антител к комплексу гепарин / PF4 и делятся на 2 группы: антигенные (с использованием комплекса PF4/гепарин в качестве антигена) и функциональные (тесты с активацией Tr).

АНТИГЕННЫЕ ТЕСТЫ

Твердофазный иммуноферментный анализ

Является идеальным лабораторным тестом, обладает высокой специфичностью и чувствительностью. В случае ГИТ II типа имеет решающее значение, поскольку задержка в проведении антикоагулянтной терапии может увеличить риск тромботических осложнений [13]. Иммунологические анализы обычно являются тестом первой линии («золотой стандарт» для диагностики ГИТ), т.к. обычно проводятся в больничных лабораториях и имеют относительно короткий срок выполнения – около 2 ч.

Первым тестом такого рода был ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay), который обнаруживает антитела IgG, IgM и IgA [31]. Все иммуноферментные тесты выполняются путем связывания комплекса PF4 / гепарин со средой микротитровального планшета. В дополнение ко вторичному антителу, меченному ферментом, добавляют плазму или сыворотку пациента для количественного определения присутствующих антител против PF4 / гепарина [32]. С помощью иммуноферментного анализа можно выявить иммуноглобулины всех классов (суммарные IgG, IgM и IgA) или каждый класс

в отдельности. При этом только антитела IgG являются единственным клинически значимым иммуноглобулином, т.к. именно они приводят к активации Tr и повышению протромботического состояния пациента.

В результате иммуноферментного тестирования с помощью ELISA примерно у 20% пациентов кардиохирургического профиля определяются антитела к комплексу анти-PF4 / гепарин до хирургического вмешательства, и этот показатель увеличивается до 50–75% к 10 дню после операции [33–36]. Таким образом, данный тест имеет первостепенное значение после оценки состояния пациента по балльной шкале 4Т. Для уточнения клинической картины необходимо также применение функциональных тестов. Специфичность и чувствительность ELISA зависят от пороговых значений, выбранных для оптической плотности (единица измерения для тестов ELISA). При использовании высокого порога оптической плотности IgG анализ ELISA увеличивает специфичность, но ограничивает чувствительность. Кроме того, различия в пороге для положительного теста варьируются от лаборатории к лаборатории, что еще больше ухудшает диагностическую полезность ELISA как отдельно го теста [32].

Иммунотурбидиметрия

NemosIL HIT-Ab (PF4-H) (Instrumentation Laboratory/Werfen, Испания) – первая и единственная иммунотурбидиметрическая тест-система, основанная на методе латексной агглютинации, для определения антител к комплексу анти-PF4 / гепарин на автоматических коагулометрах. Метод позволяет за несколько минут обнаружить суммарные IgG, IgM и IgA – иммуноглобулины к комплексам анти-PF4 / гепарин. Срочное иммунотурбидиметрическое тестирование позволяет как можно раньше начать лечение в случае подтверждения ГИТ. Такой подход способствует улучшению клинических исходов

для пациентов с ГИТ и сокращению расходов на их лечение [19].

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ТЕСТЫ

Все существующие функциональные тесты направлены на то, чтобы отличать обычную иммунологическую реакцию организма на гепарин от действия патологических антител, приводящих к активации Тг. Одним из признаков активации Тг является процесс высвобождения серотонина из плотных гранул.

Тест на высвобождение серотонина

В настоящее время тест высвобождения серотонина – «золотой стандарт» выявления антител к комплексу анти-PF4 / гепарин [37]. Первоначально в тесте использовали радиоактивную метку – C₁₄-меченный серотонин для количественного определения высвобождения серотонина. Донорские Тг предварительно обрабатывали C₁₄-меченным серотонином, отмывали и после отмывки меченные Тг инкубировали с сывороткой или плазмой пациента и гепарином. Далее образцы центрифугировали и измеряли радиоактивность в надосадочной жидкости [38]. Главное достоинство метода высвобождения серотонина заключается в высокочувствительном (до 90%) обнаружении активации Тг благодаря использованию радиоизотопной метки. К недостаткам метода стоит отнести необходимость работы с радиоактивными материалами, а также сравнительно продолжительную процедуру теста.

Агрегация тромбоцитов

В этом методе происходит измерение агрегации Тг здоровых людей после инкубации с пробой сыворотки, содержащими различные концентрации гепарина. В основе метода лежит высокая агрегационная способность Тг в присутствии терапевтических, но не превышающих терапевтические, доз гепарина. Преимущество метода заключается в простоте выполнения

теста за счет использования богатой Тг плазмы. Чувствительность теста варьирует и зависит от концентрации гепарина и особенностей донорских Тг. Метод описан С. J. Carter et al. в 1984 г. [39].

Тест на гепарининдуцированную агрегацию тромбоцитов

Быстрый и чувствительный метод определения наличия антител к комплексу анти-PF4 / гепарин основан на визуальной оценке гепарининдуцированной агрегации Тг в лунках микропланшета. Преимущества метода – простота выполнения и оценка результата по конечной точке. Недостатки метода – визуальная оценка и опыт исследователя. Предложен в 1991 г. Greinacher et al [31].

АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ ГИТ

Клинический подход к пациенту с тромбоцитопенией после кардиохирургического вмешательства должен сочетать в себе клиническую оценку (как правило, это оценка баллов по шкале 4Т) и лабораторные данные. Пациенты, перенесшие операцию на сердце, должны ежедневно измерять количество Тг, и если в результате терапии гепарином их количество падает более чем на 50%, врач должен провести аккуратную клиническую оценку состояния пациента. Пациентам с промежуточным или высоким риском должны проводиться лабораторные исследования, такие как иммуноферментный анализ и функциональные тесты. Пациентам с умеренным или более высоким риском развития ГИТ имеет смысл отменить введение гепарина. Для пациентов с умеренным или высоким риском развития ГИТ (оценка 6–8 баллов по шкале 4Т), у которых также результат иммуноферментного анализа оказался положительным, целесообразно начинать антикоагулянтную терапию альтернативным (негепариновым) антикоагулянтом после обсуждения с хирургом для предотвращения риска кровотечения [10].

Остается подгруппа пациентов, оцененная как пациенты с высоким риском развития ГИТ II типа, но с отрицательным иммуноферментным тестом. Как показали клинические исследования, несмотря на то, что отрицательный результат данного теста имеет высокую отрицательную прогностическую ценность, у таких пациентов сохраняется довольно высокая риск вероятности развития ГИТ в преаналитическом периоде [40]. У таких пациентов возможно наличие гепарин-зависимых антител к другим родственным антигенам, и риск ложноотрицательного подтверждающего теста может составлять приблизительно 5%. Нахождение в отделении интенсивной терапии пациентов, у которых имеется высокая вероятность развития ГИТ II типа и которые продолжают проходить лабораторные исследования, представляет собой особую проблему с точки зрения выбора антикоагулянтной терапии, дифференциальной диагностики и лечения тромбоцитопении, а также вариации лечебной практики, встречающейся в разных медицинских учреждениях. Рекомендуется рассчитать баллы по шкале 4Т для определения клинического риска ГИТ II типа и затем использовать получившиеся баллы для руководства в клинической тактике. Это включает в себя замену основанных на гепарине растворов на прямые ингибиторы тромбина, получение соответствующих скрининговых и подтверждающих анализов, основанных на клинических данных и обсуждениях, особенно при получении отрицательного анализа на высвобождение серотонина [10].

ЛЕЧЕНИЕ ГИТ

Как бы ни казалось парадоксальным, но частота тромбозов, как венозных, так и артериальных, возникающих как осложнение ГИТ II типа, может быть связана с применением антикоагулянтов, в частности гепарина [1]. Лечение НФГ широко применяется в практической медицине, прописано во всех клинических рекомендациях

и стандартах по лечению тромбозов различных локализаций и тромбоэмболий [41]. Гепарин относится к группе прямых антикоагулянтов, это зависимый от АТ III ингибитор тромбина или, иначе говоря, непрямой ингибитор тромбина. Гепарин снижает активность тромбина, в результате чего блокируется процесс перехода фибриногена в фибрин. При значительном снижении в крови концентрации АТ III создается протромботическое состояние. Основные показания к применению гепарина – острый коронарный синдром; профилактика и лечение венозного тромбоза; профилактика и лечение ТЭЛА; протезирование клапанов; манипуляции в просвете сосудов (включая чрескожные вмешательства); острая тромботическая окклюзия периферических артерий; операции с применением экстракорпорального кровообращения; процедура заместительной почечной терапии; диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС) крови; профилактика тромбообразования в просвете внутрисосудистых катетеров; послеоперационный период у больных с тромбоэмболиями в анамнезе; профилактика ТЭЛА при ортопедических и общехирургических операциях.

Молекула гепарина состоит из 12 и более сахаридных мономеров. По-видимому, это и объясняет, почему НФГ относительно чаще вызывает ГИТ II типа, чем короткие молекулы НМГ. НМГ были получены путем фракционирования НФГ и отличаются друг от друга активностью против Ха и Па факторов свертывания крови. Преимущества НМГ перед НФГ: соотношение антикоагулянтной активности колеблется в пользу преобладания анти Ха, меньше выражено связывание с белками плазмы и тромбоцитами, поэтому они значительно реже, чем НФГ, вызывают ГИТ, и, что немаловажно, эти препараты постоянно доступны в клинической практике. Активность против фактора Па тем выше, чем ниже молекулярная масса препарата [42].

При подтверждении диагноза ГИТ необходима срочная отмена провоцирующего тромбозы гепарина и перевод пациента на альтернативную антикоагулянтную терапию [10].

Для терапии ГИТ II типа в настоящее время используются следующие группы препаратов: НМГ, фондапаринукс натрия (арикстра), новые оральные антикоагулянты (НОАК), прямые ингибиторы тромбина.

НМГ представлены группой препаратов: надропарин, эноксапарин, дальтепарин, бемипарин. Достоинство НМГ – их способность тормозить процесс свертывания крови на более высоком уровне (на уровне фактора Ха, а не IIa) и уменьшать образование тромбина. Имеют более продолжительный период полувыведения и поэтому применяются 1–2 р/сут [42]. Являются наиболее эффективными препаратами, позволяющими контролировать систему гемостаза у онкологических больных [43], оказывают профилактическое воздействие на опухолевый рост и метастазирование опухоли. С учетом значимости ряда факторов системы гемостаза в росте опухоли, в патогенезе метастазирования, высокой частоты тромбоэмболии у онкологических больных и данных о том, что тромбозы являются второй причиной их смерти, установлено, что лекарственная коррекция системы гемостаза НМГ может рассматриваться как еще один вид лечения онкологических больных [44–46].

Фондапаринукс натрия (арикстра) – не имеющий аналогов препарат – синтетический пентасахарид, селективный ингибитор Ха, действует опосредованно через АТ III, обратимо ингибирует Ха-фактор. Период полувыведения составляет 17 ч, применяется 1 р/сут [42]. В России фондапаринукс доступен для парентерального введения. Препарат не имеет отрицательно заряженной цепочки, отвечает за связь с тромбоцитарным фактором IV и, следовательно, теоретически, не вызывает ГИТ, поэтому он рекомендован для ее лечения. Препарат хорошо зарекомендовал себя при лечении ГИТ

II типа у онкогематологических больных после проведения циторедуктивной терапии, а также в качестве длительной альтернативной антикоагулянтной терапии при развитии тромбофлебитов и проведении заместительной почечной терапии [47].

НОАК – принципиально новые препараты, которые не нуждаются в присутствии АТ III, т.е. прямые ингибиторы: ксабаны (анти Ха), гатраны (анти IIa). Ривароксабан входит в перечень жизненно необходимых препаратов, гатраны присутствуют в Федеральных клинических рекомендациях по лечению тромбозов и эмболий [48].

Прямые ингибиторы тромбина: бивалирудин (лепирудин, ангиокс). Одним из основных показателей к применению данных препаратов является ГИТ II типа [49]. В России пока не применяются, используются в США, Великобритании, Германии, Франции. Не нуждаются в АТ III, обратимо связываются с активным центром тромбина. Эта группа препаратов ингибирует тромбин-индуцированные реакции, включая образование фибрина, активацию факторов свертывания V, VIII, XIII, протеина С, оказывая таким образом антикоагулянтное действие. Поскольку бивалирудин утилизируется в организме путем сочетания протеолитического расщепления и почечных механизмов, его можно применять даже у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью [50].

Плазмообмен является альтернативной стратегией лечения ГИТ для пациентов, не восприимчивых к медикаментозной терапии [51–53], или может проводиться одновременно с использованием гепарина во время хирургических манипуляций на сердце у пациентов с ГИТ II типа [54]. Целью плазмообмена является выведение комплекса PF4 / гепарин из кровяного русла, предотвращение его протромботического эффекта и облегчение стандартного введения гепарина и протамина после процедуры искусственного кровообращения.

Трансфузия тромбоцитов: поскольку тромбоцитопения является главной особенностью ГИТ, возникает вопрос, следует ли проводить трансфузию Тг, учитывая факт отсутствия спонтанных кровотечений и терапии альтернативными антикоагулянтами. В настоящее время нет однозначного ответа на этот вопрос [55, 56]. У некоторых пациентов, особенно с кровотечением на фоне антикоагулянтной терапии с тяжелой тромбоцитопенией, целесообразно переливать Тг. Также разумно рассмотреть возможность переливания у пациентов с количеством Тг менее $20 \times 10^9/\text{л}$ на фоне антикоагулянтной терапии для предотвращения спонтанного, опасного для жизни кровоизлияния [57].

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

В 2018 г. Американское общество гематологов опубликовало новые клинические

рекомендации по лечению ГИТ, направленные на выявление пациентов с бессимптомными признаками ГИТ, диагностику и начальное лечение пациентов с подозрением на ГИТ, лечение острой фазы ГИТ, особые ситуации у пациентов с острой фазой ГИТ, такие как сердечно-сосудистые операции, чрескожное сердечно-сосудистое вмешательство, заместительная почечная терапия, венозная профилактика тромбозов или наличие перечисленных состояний в анамнезе. Рекомендации включают использование балльной шкалы 4Т для оценки вероятности ГИТ, исключения ненужных лабораторных тестов в диагностике ГИТ и эмпирического лечения ГИТ у пациентов с низкой вероятностью ГИТ по данным шкалы 4Т [18].

Перечисленные пять фаз ГИТ и клинические рекомендации для каждой из них собраны в *таблице 2*.

ТАБЛИЦА 2. Пять фаз ГИТ TABLE 2. The 5 phases of HIT				
ФАЗЫ	КОЛИЧЕСТВО ТГ	ФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ АНАЛИЗ	ИММУНОФЕРМЕНТНЫЙ АНАЛИЗ	РЕКОМЕНДАЦИИ
Отсутствие симптомов ГИТ ¹	Норма	-	-	1.1, 1.2
Подозрение на ГИТ ²	Падает	?	?	2.1 – 2.9
Острая фаза ГИТ ³	Падает	+	+	3.1 – 3.6, 4.1, 5.1, 6.1
Подострая фаза ГИТ (А) ⁴	Норма	+	+	3.7, 4.1, 5.1, 6.2
Подострая фаза ГИТ (Б) ⁵	Норма	-	+	4.2, 5.2, 6.2
Скрытая фаза ГИТ ⁶	Норма	-	-	4.2, 5.2, 6.2, 7.1

¹ Отсутствие симптомов ГИТ – пациенты, принимающие гепарин, с нормальным уровнем тромбоцитов и низкой вероятностью развития ГИТ (0,1–1%).

² Подозрение на ГИТ – пациенты с выраженными клиническими проявлениями ГИТ, которые пока не подтверждены лабораторными исследованиями.

³ Острая фаза ГИТ – устанавливается после подтверждения диагноза ГИТ, состояние с высокой вероятностью тромбообразования, сохраняется до восстановления количества тромбоцитов.

⁴ Подострая фаза ГИТ (А) – количество тромбоцитов восстановлено до нормального уровня, но тесты на функциональный анализ пока не стали отрицательными.

⁵ Подострая фаза ГИТ (Б) – это интервал после того, как функциональный анализ становится отрицательным, но до того, как иммуноферментный анализ не стал отрицательным.

⁶ Скрытая фаза ГИТ – это период, когда антитела к комплексу PF4 / гепарин или просто к гепарину перестали определяться с помощью иммуноферментного анализа [58].

Перечень рекомендаций:

1.1 – пациентам, принимающим гепарин, с нормальным уровнем Тг и с низкой вероятностью развития ГИТ (<0,1%) рекомендовано до подсчета количества Тг провести оценку состояния с использованием балльной шкалы 4Т.

1.2 – пациентам, принимающим гепарин, с нормальным уровнем Тг и со средней (0,1–1%) или повышенной (>0,1%) вероятностью развития ГИТ рекомендован подсчет количества Тг для дальнейшей оценки состояния с использованием балльной шкалы 4Т. Если пациент получал гепарин в течение 30 дней до текущего курса гепаринотерапии, рекомендуется начать подсчет числа Тг с «нулевого» дня, т.е. с 1-го дня принятия гепарина. Если пациент не получал гепарин в течение 30 дней до текущего курса гепаринотерапии, рекомендуется начать подсчет числа Тг с 4-го по 14-й день гепаринотерапии или до прекращения гепаринотерапии, в зависимости от того, что наступит раньше. У пациентов со средним риском возникновения ГИТ рекомендовано проводить подсчет количества Тг каждые 2–3 дня, у пациентов с повышенным риском – через день.

2.1 – пациентам с подозрением на ГИТ рекомендовано использовать балльную шкалу 4Т для оценки вероятности ГИТ. Если вероятность низкая, рекомендуется не проводить лабораторные анализы и эмпирическое лечение ГИТ (т.е. не прекращать прием гепарина и не переводить больного на негепариновый антикоагулянт).

2.2 – при средней или высокой вероятности ГИТ следует провести иммуноферментный анализ. При положительном результате иммуноанализа проводится функциональное тестирование. Настоятельно рекомендовано прекращение приема гепарина.

2.3 – предлагается начать применение негепаринового антикоагулянта с профилактической интенсивностью, если у пациента имеется высокий риск кровотечения,

и с терапевтической интенсивностью, если у пациента нет высокого риска кровотечения.

2.4 – пациентам с подозрением на ГИТ и с промежуточной вероятностью по 4-балльной шкале, у которых есть другие показания к антикоагулянтной терапии, рекомендовано прекращение приема гепарина.

2.5 – в случае высокой вероятности по шкале 4Т рекомендуется прекратить прием гепарина и начинать применение антикоагулянта, не связанного с гепарином.

2.6 – пациентам со средней вероятностью возникновения ГИТ и отрицательным иммуноанализом рекомендовано прекратить прием негепаринового антикоагулянта и возобновить прием гепарина.

2.7 – если вероятность высокая, а иммуноферментный анализ отрицательный, рекомендовано прекратить прием негепаринового антикоагулянта и возобновить прием гепарина (в редких случаях у пациентов с ГИТ может быть ложноотрицательный результат иммуноанализа). Это происходит либо из-за лабораторной ошибки, либо из-за того, что патологический антиген включает комплекс гепарина и молекулу, отличную от PF4). Клиническая переоценка, повторный или другой иммуноанализ и/или функциональный анализ могут помочь в уточнении диагноза.

2.8 – пациентам со средней вероятностью и положительным результатом иммуноанализа рекомендуется продолжать введение негепаринового антикоагулянта. Для пациентов, которые получали антикоагулянтную терапию в профилактических целях, рекомендовано проводить терапевтическую антикоагулянтную терапию.

2.9 – пациентам с высокой вероятностью и положительным результатом иммуноанализа рекомендуется продолжать применение негепаринового антикоагулянта с терапевтической интенсивностью.

3.1 – пациентам с острым периодом ГИТ, осложненным тромбозом или без тромбоза,

рекомендуется прекратить прием гепарина и начать прием антикоагулянта, не связанного с гепарином: аргатробан, бивалирудин, данапароид, фондапаринукс или прямой пероральный антикоагулянт. Рекомендуется также наряду с антикоагулянтной терапией проводить антиагрегантную терапию.

3.2 – пациентам с острым периодом ГИТ, осложненным тромбозом или без него не рекомендуется устанавливать рутинный фильтр нижней полой вены и применять антагонисты витамина К до восстановления количества тромбоцитов до $\geq 150 \times 10^9/\text{л}$.

3.3 – пациентам с острым периодом ГИТ, осложненным тромбозом, или без него, со средней вероятностью риска кровотечения предлагается отказаться от рутинного переливания Тг. Переливание Тг может быть показано пациентам с активным кровотечением или высоким риском кровотечения.

3.4 – пациентам с острым периодом ГИТ, не осложненным тромбозом, рекомендовано двустороннее компрессионное УЗИ нижних конечностей для скрининга бессимптомного проксимального тромбоза глубоких вен.

3.5 – для пациентов с острым периодом ГИТ, не осложненным тромбозом, с установленным центральным венозным катетером верхней конечности, рекомендуется УЗИ верхней конечности с катетером для скрининга бессимптомного тромбоза глубоких вен.

3.6 – пациентам с острым ГИТ без тромбоза и в отсутствие бессимптомного тромбоза глубоких вен по данным скрининг-компрессионной ультрасонографии рекомендовано продолжить антикоагулянтную терапию как минимум до восстановления количества Тг до $\geq 150 \times 10^9/\text{л}$. Предложено также продолжать терапию в течение ≥ 3 мес., если только у пациента нет персистирующей ГИТ без восстановления количества Тг.

3.7 – пациентам с подострым вариантом ГИТ (А) предлагается лечение НОАК (например,

дабигатраном, ривароксабаном или апиксабаном), а не антагонистами витамина К. На выбор агента могут влиять лекарственные факторы (доступность, стоимость, способность контролировать антикоагулянтный эффект, способ введения и период полураспада), факторы пациента (функция почек, функция печени, риск кровотечения и клиническая стабильность) и опыт клинициста. НОАК предпочтительны для клинически стабильных пациентов со средним риском кровотечения.

4.1 – для пациентов с острым ГИТ или подострым вариантом (А), которым требуется оперативное вмешательство по профилю «сердечно-сосудистая хирургия», рекомендовано отложить операцию до перехода ГИТ в подострую стадию В или скрытую форму ГИТ.

4.2 – пациентам с подострым вариантом ГИТ (В) или скрытой фазой ГИТ, которым требуется оперативное вмешательство по профилю «сердечно-сосудистая хирургия», рекомендуется проведение интраоперационной антикоагулянтной терапии с гепарином, а не лечение негепариновыми антикоагулянтами, или обменом плазмы с гепарином, или гепарином в сочетании с антиагрегантами. Терапия гепарином будет ограничена интраоперационными условиями, следует избегать назначения гепарина до и после операции. Необходимо проводить аккуратный послеоперационный мониторинг количества Тг, даже если в послеоперационном периоде гепарин не назначался, т.к. известно о задержке в развитии ГИТ II типа, начинающейся через 5–10 дней после интраоперационного воздействия гепарина.

5.1 – пациентам с острым периодом ГИТ или подострым периодом варианта (А), которым требуется чрескожное сердечно-сосудистое вмешательство, предложена терапия именно бивалирудином, а не другим негепариновым антикоагулянтом. Если бивалирудин по каким-то причинам недоступен или отсутствует клинический

опыт его применения, подходящей заменой может стать аргатробан.

5.2 – пациентам с подострым вариантом ГИТ (В) или скрытой фазой ГИТ, которым требуется чрескожное сердечно-сосудистое вмешательство, предлагается терапия бивалирудином, а не НФГ. Гепарин является приемлемой альтернативой для пациентов с подострым ГИТ (В) или со скрытой фазой ГИТ, если подходящий негепариновый антикоагулянт по какой-то причине недоступен или отсутствует клинический опыт его применения. Если используется гепарин, то его воздействие должно быть ограничено особенностями чрескожного сердечно-сосудистого вмешательства, и назначения гепарина следует избегать до и после процедуры. Если бивалирудин недоступен или отсутствует опыт его применения, можно использовать аргатробан. На выбор лекарственного препарата могут влиять его наличие, стоимость, способность менять антикоагулянтный эффект и опыт клинициста.

6.1 – пациентам в острой фазе ГИТ, которые получают заместительную почечную терапию и нуждаются в антикоагулянтной терапии для предотвращения тромбоза диализной схемы, рекомендовано лечение аргатробаном, данапароидом или бивалирудином, а не другими негепариновыми антикоагулянтами. На выбор препарата могут влиять факторы лекарственного средства (доступность, стоимость), факторы пациента (функция печени) и клинический опыт врача.

6.2 – пациенты с подострыми вариантами ГИТ (А) и ГИТ (В) или скрытым вариантом

ГИТ, которые получают заместительную почечную терапию без антикоагулянтной терапии, должны получать антикоагулянтную терапию для предотвращения тромбоза в диализном контуре. В данном случае рекомендуется регионарный цитрат, а не гепарин, или другие негепариновые антикоагулянты. Цитрат не подходит для пациентов с острым ГИТ, которым требуется системная, а не региональная антикоагулянтная терапия.

7.1 – пациентам со скрытой формой ГИТ, которым требуется лечение или профилактика венозных тромбозов, рекомендовано назначать негепариновый антикоагулянт (апиксабан, дабигатран, данапароид, эдоксабан, фондапаринукс, ривароксабан или антагонисты витамина К), а не НФГ или НМГ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ГИТ II типа является редким, но угрожающим жизни осложнением для послеоперационных больных кардиохирургического профиля. Раннее выявление состояния имеет решающее значение для снижения заболеваемости и смертности. Клиническая оценка в сочетании с аккуратной лабораторной диагностикой должны составлять диагностическую картину ГИТ. Функциональные тесты обязательно должны проводиться в сочетании с иммуноферментным анализом. Лечение включает удаление всех источников гепарина и обязательное использование альтернативных препаратов в течение 3 мес. после хирургического вмешательства.



ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Watson H., Davidson S., Keeling D. Haemostasis and Thrombosis Task Force of the British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the diagnosis and management of heparin-induced thrombocytopenia: second edition. *Br J Haematol.*

- 2012;159:528–40. doi: 10.1111/bjh.12059.
2. Seigerman M., Cavallaro P., Itagaki S., Chung I., Chikwe J. Incidence and outcomes of heparin-induced thrombocytopenia in patients undergoing cardiac surgery in North America: An analysis of the nationwide inpatient sample. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2014;28:98–102. doi: 10.1053/j.jvca.2013.07.021.

3. Glance L.G., Blumberg N., Eaton M., Lustik S.J., Osler T.M., Wissler R. et al. Preoperative thrombocytopenia and postoperative outcomes after noncardiac surgery. *Anesthesiology*. 2014;120: (1) 62–75. doi: 10.1097/ALN.0b013e3182a4441f
4. Matthai W.H. Thrombocytopenia in Cardiovascular Patients. Diagnosis and Management. *Chest*. 2005;127:46–52.
5. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract*. 2012;120:179–84. doi: 10.1159/000339789.
6. Кречетова А.В., Галстян Г.М., Васильев С.А. Система свертывания крови при сепсисе. *Гематология и трансфузиология*. 2010;55 (5):20–34. [Krechetova A.V., Galstyan G.M., Vasilyev S.A. Blood clotting system in sepsis. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2010;55 (5):20–34.] (In Russ.)
7. Kelton J.G., Warkentin T.E. Heparin-induced thrombocytopenia: a historical perspective. *Blood*. 2008;112:2607–16. doi.org/10.1182/blood-2008-02-078014.
8. Warkentin T.E., Kelton J.G. A 14-year study of heparin-induced thrombocytopenia. *Am J Med*. 1996;101 (5):502–7. doi.org/10.1016/S0002-9343 (96) 00258–6.
9. Selleng K., Warkentin T.E., Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia in intensive care patients. *Crit. Care Med*. 2007;35 (4):1165–76. doi: 10.1097/01.CCM.0000259538.02375. A5.
10. Ivascu N.S., Fitzgerald M., Ghadimi K., Patel P., Evans A.S., Goeddel L.A. et al. Heparin-induced thrombocytopenia: a review for cardiac anesthesiologists and intensivists. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2019;33 (2):511–520. doi: 10.1053/j.jvca.2018.10.035.
11. Martel N., Lee J., Wells P.S. Risk for heparin-induced thrombocytopenia with unfractionated and low-molecular-weight heparin thromboprophylaxis: a metaanalysis. *Blood*. 2005;106:2710–5. doi:10.1182/blood-2005-04-1546.
12. Warkentin T.E., Levine M.N., Hirsh J. et al. Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin. *N Engl J Med*. 1995;332:1330–1335. doi:10.1056/NEJM199505183322003.
13. Warkentin T.E., Greinacher A., Koster A., Lincoff A.M. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008;133:340–380. doi.org/10.1378/chest.08-0677.
14. Warkentin T.E., Kelton J.G. Temporal aspects of heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 2001;344:1286–92. doi: 10.1056/NEJM200104263441704.
15. Salter B.S., Weiner M.M., Trinh M.A., Heller J., Evans A.S., Adams D.H., Fischer G.W. Heparin-induced thrombocytopenia: A comprehensive clinical review. *J Am Coll Cardio*. 2016;67:2519–32. doi.org/10.1016/j.jacc.2016.02.073.
16. Sun X., Hill P.C., Taylor-Panek S.L., Corso P.J., Lindsay J. Heparin-induced thrombocytopenia in contemporary cardiac surgical practice and experience with a protocol for early identification. *Am J Cardiol*. 2016;117:305–9. doi.org/10.1016/j.amjcard.2015.10.047.
17. Prince M., Wenham T. Heparin-induced thrombocytopenia. *Postgrad Med J*. 2018;94:453–457. doi: 10.1136/postgradmedj-2018-135702.
18. Cuker A. Management of the multiple phases of heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb Haemost*. 2016;116:835–42. doi: 10.1160/TH16-02-0084.
19. Марченко И.А., Шиян А.В., Андреева А.С. Современные методы лабораторной диагностики гепарин-индуцированной тромбоцитопении. *Медицинский совет*. 2017;12:189–95. [Marchenko I.A., Shiyan A.V., Andreeva A.S. Current diagnostic laboratory tests. *Meditsinskii sovet*. 2017;12:189–95.] (In Russ.)
20. Warkentin T.E. Clinical picture of heparin-induced thrombocytopenia. In: Warkentin T.E., Greinacher A. (Eds.). *Heparin-Induced Thrombocytopenia*. 2nd ed. New York: Marcel Dekker Inc; 2001:43–86.
21. Bleasel J.F., Rasko J.E. J., Rickard K.A., Richards G. Acute adrenal insufficiency secondary to heparin-induced thrombocytopenia-thrombosis syndrome. *Med J Aust*. 1992;157: 192–193.
22. Caprini J.A. Thrombosis risk assessment as a guide to quality patient care. *Dis Mon*. 2005;51:70–78. doi:10.1016/j.disamonth.2005.02.003.
23. Cuker A., Arepally G., Crowther M.A., Rice L., Datko F., Hook K., Probert K.J., Kuter D.J., Ortel T.L., Konkle B.A., Cines D.B. The HIT Expert Probability (HEP) Score: A novel pre-test probability model for heparin-induced thrombocytopenia based on broad expert opinion. *J Thromb Haemost*. 2010;8:2642–50. doi: 10.1111/j.1538-7836.2010.04059.x.
24. Lillo-Le Louet A., Boutouyrie P., Alhenc-Gelas M., Le Beller C., Gautier I., Aiach M., Lasne D. Diagnostic score for heparin-induced thrombocytopenia after cardiopulmonary bypass. *J Thromb Haemost*. 2004;2:1882–8. doi: 10.1111/j.1538-7836.2004.00949.x.

25. Lo G.K., Juhl D., Warkentin T.E., Sigouin C.S., Eichler P., Greinacher A. Evaluation of pretest clinical score (4 Ts) for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia in two clinical settings. *J Thromb Haemost.* 2006;4:759–65. doi.org/10.1111/j.1538-7836.2006.01787.x.
26. Cuker A., Arepally G.M., Chong B.H., Cines D.B., Greinacher A., Grue Y. et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: heparin-induced thrombocytopenia. *Blood advances.* 2018;2:3360–3392. doi: 10.1182/bloodadvances.2018024489.
27. Cuker A. Heparin-induced thrombocytopenia (HIT) in 2011: an epidemic of overdiagnosis. *Thromb Haemost.* 2011;106 (6): 993–94. doi: 10.1160/TH11-09-0677.
28. Warkentin T.E. Heparin-induced thrombocytopenia: pathogenesis and management. *Br.J. Haematol.* 2003;121 (4):535–55.
29. Семиголовский Н.Ю., Вавилова Т.В., Кашченко В.А., Семиголовский С.Н., Сапегин А.А. Гепарин-индуцированная тромбоцитопения у пациентов с венозными тромбозомболическими осложнениями. *Медицинский совет.* 2018;5:110–16. [Semigolovskii N.Yu., Vavilova T.V., Kashchenko V.A., Semigolovskii S.N., Sapegin A.A. Heparin-induced thrombocytopenia in patients with venous thromboembolic complications. *Meditsinskii sovet.* 2018;5:110–16.] (In Russ.).
30. Дуткевич И.Г., Сухомлина Е.Н., Селиванов Е.А. *Основы клинической гемостазиологии.* СПб.: ООО ИПК Коста. 2010:144. [Dutkevich I.G., Sukhomlina E.N., Selivanov E.A. Fundamentals of clinical hemostasiology. SPb.: IPK Costa. LLC. 2010:144.] (In Russ.).
31. Greinacher A., Amiral J., Dummel V., Vissac A., Kiefel V., Mueller-Eckhardt C. Laboratory diagnosis of heparin-associated thrombocytopenia and comparison of platelet aggregation test, heparin-induced platelet activation test, and platelet factor 4/heparin enzyme-linked immunosorbent assay. *Transfusion.* 1994;34:381–5. doi.org/10.1046/j.1537-2995.1994.34594249047.x.
32. Nagler M., Bachmann L.M., ten Cate H., ten Cate-Hoek A. Diagnostic value of immunoassays for heparin-induced thrombocytopenia: A systematic review and meta-analysis. *Blood.* 2016;127:546–57. doi: 10.1182/blood-2015-07-661215.
33. Pouplard C., May M.A., Iochmann S., Amiral J, Vissac A.M., Marchand M., Gruel Y. Antibodies to platelet factor 4-heparin after cardiopulmonary bypass in patients anticoagulated with unfractionated heparin or low-molecular-weight heparin: Clinical implications for heparin-induced thrombocytopenia. *Circulation.* 1999;99:2530–6.
34. Selleng S., Malowsky B., Itterman T., Bagemühl J., Wessel A., Wollert H.G. et al. Incidence and clinical relevance of anti-platelet factor 4/heparin antibodies before cardiac surgery. *Am Heart J.* 2010;160:362–9. doi: 10.1016/j.ahj.2010.05.026.
35. Everett B.M., Yeh R., Foo S.Y., Criss D., Van Cott E.M., Laposata M. et al. Prevalence of heparin/platelet factor 4 antibodies before and after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.* 2007;83:592–7. doi: 10.1016/j.athoracsur.2006.09.040.
36. Selleng S., Malowsky B., Strobel U., Wessel A., Ittermann T., Wollert H.G. et al. Early-onset and persisting thrombocytopenia in post-cardiac surgery patients is rarely due to heparin-induced thrombocytopenia, even when antibody tests are positive. *J Thromb Haemost.* 2010;8:30–6. doi:10.1111/j.1538-7836.2009.03626.x.
37. Minet V., Dogne J.M., Mullier F. Functional assays in the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia: A review. *Molecules.* 2017;22 (4):1–24. doi: 10.3390/molecules22040617.
38. Warkentin T.E., Arnold D.M., Nazi I., Kelton J.G. The platelet serotonin-release assay. *Am J Hematol.* 2015;90:564–72. doi.org/10.1002/ajh.24006.
39. Kelton J.G., Sheridan D., Brain H., Powers P.J., Turpie A.G. et al. Clinical usefulness of testing for a heparin-dependent platelet-aggregating factor in patients with suspected heparin-associated thrombocytopenia. *J Lab Clin Med.* 1984;103 (4):606–12.
40. Pouplard C., Gueret P., Fouassier M., Ternisien C., Trossaert M., Régina S., et al. Prospective evaluation of the '4Ts' score and particle gel immunoassay specific to heparin/PF4 for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Haemost.* 2007;5:1373–9. doi: 10.1111/j.1538-7836.2007.02524.x.
41. Левшин Н.Ю., Ройтман Е.В. Новый низкомолекулярный гепарин (Цибор) в комплексе антитромботической профилактики у пожилого пациента. *Тромбоз, гемостаз и реология.* 2012;2:55–7. [Levshin N.Yu., Roitman E.V. Newlow-molecular-weight heparin (Zibor R) in complex antiplatelet prophylaxis in elderly patient. *Tromboz, gemostaz i reologiya.* 2012;2:55–7.] (In Russ.).
42. Захлякова Л.В., Овсянникова Е.Г., Китишвили И.З., Захляков К.К., Орленко О.А., Бурцева Н.Б. и др. Гепарин: современные вопросы терапии. *Астраханский медицинский журнал.* 2018;13

- (1):14–22. [Zaklyakova L.V., Ovsyannikova E.G., Kitiashvili I.Z., Zaklyakov K.K., Orlenko O.A., Burtseva N.B. et al. Heparin: current issues of therapy. *Astakhanski meditsinskii zhurnal*. 2018;13 (1):14–22.] (In Russ.).
43. Prandoni P., Lensing A.W., Buller H.R., Cogo A., Prins M.H., Cattelan A. M et al. Deep vein thrombosis and the incidence of subsequent symptomatic cancer. *N. Engl. J. Med.* 1992;327 (16):1128–1133. doi: 10.1056/NEJM199210153271604.
44. Falanga A., Marchetti M., Vignoli A. Clotting mechanisms and cancer: implications in thrombus formation and tumor progression. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2003;1 (11):673–8.
45. Макацария А.Д., Воробьев А.В., Бицадзе В.О. *Злокачественные новообразования, тромбофилия, тромбозы. Монография*. М.: Триада-Х, РФ. 2008;650:3. Makatsariya A.D., Vorob'ev A. V., Bitsadze V.O. [*Malignant neoplasms, thrombophilia, thrombosis*]. *Monography*. M.: Triada-Kh., Russia. 2008;650:3.] (In Russ.).
46. Макацария А.Д., Воробьев А.В. Патогенетические особенности профилактики тромбогеморрагических осложнений у онкологических больных. *Медицинский совет*. 2016;2:79–85. [Makatsariya A.D., Vorob'ev A.V. Pathogenetic features of thrombohemorrhagic complications prevention in cancer patients. *Meditsinskii sovet*. 2016;2:79–85.] (In Russ.).
47. Галстян Г.М., Колосова И.В., Модел С.В., Троицкая В.В., Орел Е.Б. Гепарининдуцированная тромбоцитопения у онкогематологических больных с миелотоксической тромбоцитопенией. *Гематология и трансфузиология*. 2015;60 (3):53–7. [Galstyan G.M., Kolosova I.V., Model S.V., Troitskaya V.V., Orel E.B. Heparin-induced thrombocytopenia in oncohematological patients with myelotoxic thrombocytopenia. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2015;60 (3):53–7.] (In Russ.).
48. Бокерия Л.А., Затевахин И.И., Кириенко А.И., Андрияшкин А.В., Андрияшкин В.В., Арутюнов Г.П. и др. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений (VTEO). *Флебология*. 2015;9 (4):1–52. [Bokeriya L.A., Zatevakhin I.I., Kirienko A.I., Andriyashkin A.V., Andriyashkin V.V., Arutyunov G.P., et al. Russian clinical guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of venous thromboembolic complications (VTEO). *Flebologiya*. 2015;9 (4):1–52.] (In Russ.).
49. Бивалирудин – Официальная инструкция [сайт]. [Bivalirudin – the Official manual [website].] (In Russ.) <http://www.minclinic.ru/drugs/B/bivalirudin.html>.
50. Choxi A. A., Patel P.A., Augoustides J. G., Benitez-Lopez J., Gutsche J. T., Murad H. et al. Bivalirudin for cardiopulmonary bypass in the setting of heparin-induced thrombocytopenia and combined heart and kidney transplantation-diagnostic and therapeutic Challenges. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2017;31 (1):354–64. doi: 10.1053/j.jvca.2016.07.009.
51. Antonijevic N.M., Savic N.B., Perunicic J., Kovac M., Mikovic D., Stanojevic M. et al. Salvagelate plasmapheresis in a patient with pulmonary embolism caused by heparin-induced thrombocytopenia primarily resistant to danaparoid sodium and bivalirudin. *J Clin Apher*. 2006;21:252–5. <https://doi.org/10.1002/jca.20099>.
52. Jaben E.A., Torloni A.S., Pruthi R.K., Winters J.L. Use of plasma exchange in patients with heparin-induced thrombocytopenia: A report of two cases and a review of the literature. *J Clin Apher*. 2011;26:219–24. doi: 10.1002/jca.20289.
53. Welsby I.J., Um J., Milano C.A., Ortel T.L., Arepally G. Plasmapheresis and heparin reexposure as a management strategy for cardiac surgical patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Anesth Analg*. 2010;110:30–5. doi: 10.1213/ANE.0b013e3181c3c1cd.
54. Linkins L.A., Dans A.L., Moores L.K., Bona R., Davidson B.L., Schulman S. et al. *Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia*. In: *Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis*. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. 9th ed. *Chest*. 2012;141:495–530.
55. Cimo P.L., Moake J.L., Weinger R.S., Ben-Menachem Y.B., Khalil K.G. Heparin-induced thrombocytopenia: Association with a platelet aggregating factor and arterial thromboses. *Am J Hematol*. 1979;6:125–33.
56. Babcock R.B., Dumper C.W., Scharfman W.B. Heparin-induced immune thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 1976;295:237–41. doi: 10.1056/NEJM197607292950501.
57. Refaai M.A., Chuang C., Menegus M., Blumberg N., Francis C.W. Outcomes after platelet transfusion in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Haemost*. 2010; (8):1419–21. doi:10.1111/j.1538-7836.2010.03861.x.
58. Cuker A. Management of the multiple phases of heparin-induced thrombocytopenia. *Tromb Haemost*. 2016;116 (5):835–42. doi: 10.1160/TH16-02-0084.

DOI: <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2019-1-115-120>

МЕТОДИКА РЕЗЕКЦИИ И ПРОТЕЗИРОВАНИЯ БРЮШНОЙ АОРТЫ У БОЛЬНЫХ С АНЕВРИЗМАМИ ИНФРАРЕНАЛЬНОГО ОТДЕЛА АОРТЫ И ТЯЖЕЛОЙ СОПУТСТВУЮЩЕЙ КОРОНАРНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

А.Е. Зотиков, С.С. Ильин, А.Ф. Харазов, Д.И. Марьян, А.В. Кожанова

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Россия, г. Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27

Информация об авторах:

Зотиков Андрей Евгеньевич – д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник, хирург отделения хирургии сосудов Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (499) 236–72–90; e-mail: doctorzotikov@yandex.ru

Ильин Сергей Сергеевич – сердечно-сосудистый хирург, аспирант отделения хирургии сосудов Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (999) 870–26–45; e-mail: dr.ilyin.ixv@gmail.com. OrcID: 0000–0001–9785–7542

Харазов Александр Феликсович – к.м.н., старший научный сотрудник отделения сосудистой хирургии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Марьян Диана Ивановна – сердечно-сосудистый хирург, аспирант отделения хирургии сосудов Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (499) 236–72–90; e-mail: di.maryan@rambler.ru

Кожанова Анжелика Владимировна – врач анестезиолог-реаниматолог отдела анестезиологии-реаниматологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (499) 236–72–90

Резюме

В данной статье представлено клиническое наблюдение пациента с гигантской атеросклеротической аневризмой брюшного отдела аорты и сопутствующей некорригированной ИБС. С учетом угрозы разрыва аневризмы нами была выбрана тактика хирургического вмешательства с применением методик, позволяющих снизить риск развития сердечно-сосудистых осложнений в периоперационном периоде: методика distal-first позволила уменьшить время пережатия аорты, а применение временного обходного подмышечно-бедренного шунтирования позволило снизить периферическое сопротивление и нагрузку на миокард.

Ключевые слова: аневризма аорты, юкстаренальная аневризма, ИБС

Для цитирования: Зотиков А.Е., Ильин С.С., Харазов А.Ф., Марьян Д.И., Кожанова А.В. Методика резекции и протезирования брюшной аорты у больных с аневризмами инфраренального отдела аорты и тяжелой сопутствующей коронарной патологией. *Атеротромбоз*. 2019;1:115-120. DOI: <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2019-1-115-120>

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

A METHOD OF RESECTION AND REPLACEMENT OF THE ABDOMINAL AORTA IN PATIENTS WITH INFRARENAL ABDOMINAL AORTIC ANEURYSMS AND SEVERE COMORBID CORONARY PATHOLOGY

Andrey E. Zotikov, Sergei S. Ilyin, Alexandr F. Kharazov, Diana I. Maryan, Anzhelika V. Kozhanova

Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Federal State Budgetary Institution of the Ministry of Health of the Russian Federation: 117997, Russia, Moscow, Bolshaya Serpuhovskaya Str., 27

Author credentials:

Andrey Evgenievich Zotikov – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Leading Researcher, Surgeon of the Vascular Surgery Department, Federal State Budgetary Institution «Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Tel.: +7 (499) 236–72–90; e-mail: doctorzotikov@yandex.ru

Ilyin Sergei Sergeevich – Cardiovascular Surgeon, a postgraduate student of Vascular Surgery Department Surgeon of the Vascular Surgery Department, Federal State Budgetary Institution «Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Tel.: +7 (999) 870–26–45; e-mail: dr.ilyin.ixv@gmail.com. OrcID: 0000–0001–9785–7542

Kharazov Alexandr Felixovich – Cand. of Sci. (Med.), Physician of Vascular Surgery Department, Federal State Budgetary Institution «Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery» of the Ministry of Health of the Russian Federation

Maryan Diana Ivanovna – Cardiovascular Surgeon, a postgraduate student of Vascular Surgery Department Federal State Budgetary Institution «Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Tel.: +7 (499) 236–72–90; e-mail: di.maryan@rambler.ru

Kozhanova Anzhelika Vladimirovna – Anesthesiologists-Reanimatologists of Anaesthesiology and Reanimation Department, Federal State Budgetary Institution «Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Tel.: +7 (499) 236–72–90

Abstract

This article presents a clinical observation of a patient with a giant atherosclerotic abdominal aortic aneurysm and comorbid uncorrected coronary artery disease. Taking into account the threat of aneurysm rupture, we have chosen a surgical intervention using methods that reduce the risk of cardiovascular events in the perioperative period: the distal-first technique allowed us to reduce the aortic clamping time, and the use of temporary axillofemoral bypass grafting reduced peripheral resistance and stress on myocardium.

Keywords: aortic aneurysm, juxtarenal aneurysm, coronary artery disease

For citing: Zotikov A.E., Ilyin S.S., Kharazov A.F., Maryan D.I., Kozhanova A.V. A method of resection and replacement of the abdominal aorta in patients with infrarenal abdominal aortic aneurysms and severe comorbid coronary pathology. *Atherothrombosis*. 2019;1:115-120. DOI: <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2019-1-115-120>

Conflict of interest: The author declare no conflict of interest

ВВЕДЕНИЕ

Данные литературы свидетельствуют, что вероятность разрыва аневризм брюшной аорты напрямую связана с их размером. Согласно данным Brewster et al., риск разрыва колеблется от 0,5% до 5% при диаметре аневризмы до 5 см и от 30 до 50% при диаметре более 8 см [1].

Согласно исследованию Conway et al., которое охватывало пациентов с крупными аневризмами, в среднем разрыв происходил в течение 19 мес. у пациентов с размерами аневризмы 5,5–5,9 см, а у больных с аневризмами размером более 7 см этот срок сокращался до 9 мес. [2]. Lederle et al., в группе из 198 человек с аневризмами аорты, которым по какой-либо причине хирургическое лечение не было проведено, обнаружили, что риск разрыва аневризмы в течение первого года был 9% для больных с аневризмами размером 5,5–5,9 см, 10% – для аневризм размером 6–6,9 см, 33% – для аневризм размером более 7 см и более [3]. Кроме того, стоит отметить, что, по данным Laine et al., у женщин разрыв аорты возникает при меньших размерах аневризм, чем у мужчин [4], а по данным Skibba et al., у 30%

женщин с аневризмами брюшной аорты разрыв возникает при диаметре аневризм менее 5,5 см, в то время как у мужчин в 91% случаев разрывов размер аневризмы превышал 5,5 см [5].

Техника открытых операций при аневризмах инфраренальной аорты давно разработана и успешно применяется при этой патологии. По данным исследования Kertai, Steyerberg et al., значимыми факторами риска операционной смертности являются (в порядке значимости): уровень креатинина более 1,8 мг/дл (159 ммоль/л), застойная сердечная недостаточность, выявленная на ЭКГ ишемия миокарда, легочная дисфункция, пожилой возраст пациента и женский пол [6]. Установлено, что при вмешательствах по поводу аневризм брюшной аорты у больных с сочетанной тяжелой коронарной патологией чрезвычайно важную роль играют время пережатия аорты и объем кровопотери. В исследовании, опубликованном Monaco et al., было установлено, что выполнение первым этапом коронарной реваскуляризации снижает смертность и частоту кардиальных осложнений во время и после открытых операций по поводу

аневризм брюшной аорты [7]. Таким образом, на сегодняшний день общепринятой является концепция этапного лечения таких пациентов: коррекция коронарной патологии первым этапом и проведение хирургического вмешательства по поводу аневризмы брюшной аорты вторым этапом, однако у больных, нуждающихся в оперативном вмешательстве в связи с угрозой разрыва, такой подход требует пересмотра.

У больных с некорригированной коронарной патологией, требующих вмешательства по поводу аневризмы брюшной аорты, мы разработали методику, отличающуюся от общепринятой тремя основными моментами:

Distal-first: В первую очередь формируется левый дистальный анастомоз бифуркационного протеза с подвздошной либо бедренной артерией, при этом пережатие аорты не требуется. Это уменьшает суммарное время пережатия аорты на 10–15 мин.

В целях снижения нагрузки на миокард во время пережатия аорты мы применили методику обходного шунтирования от правой подмышечной к правой общей бедренной артерии. Применение временного обходного подмышечно-бедренного шунта позволяет пережать аорту, снизив периферическое сопротивление и нагрузку на миокард. Таким образом, пока функционирует обходной шунт, выполняется основной этап операции, прошиваются поясничные артерии, формируется проксимальный анастомоз между аортой и основной ветвью бифуркационного протеза.

Дистальная часть временного подмышечно-бедренного шунта становится постоянной путем пересечения протеза и проведения его в брюшную полость с наложением промежуточного анастомоза с правой ветвью бифуркационного протеза.

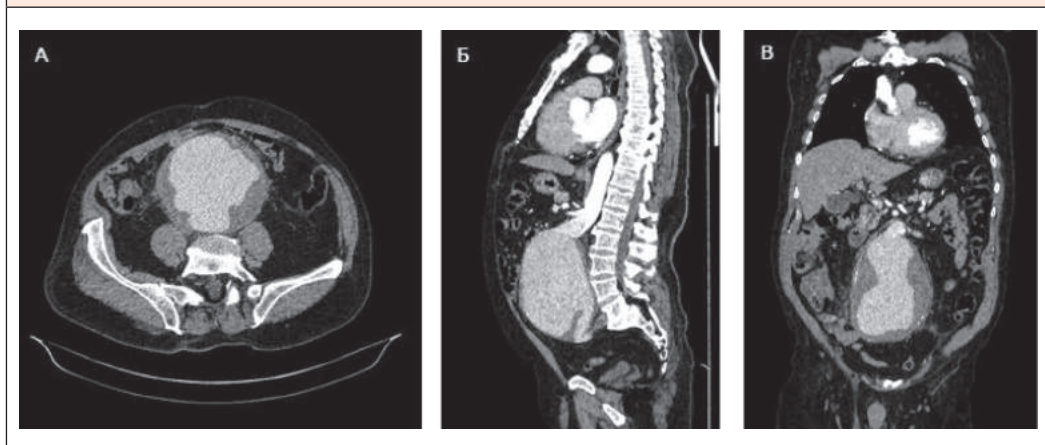
Клинический случай

Пациент С., 70 лет, госпитализирован в одну из клиник г. Москвы с жалобами на постоянную

тупую боль в животе с иррадиацией в поясницу, которую отметил на фоне полного благополучия. Ввиду того, что 2 года назад у пациента была диагностирована аневризма брюшной аорты, был заподозрен ее разрыв. По данным выполненной КТ-аортографии выявлена аневризма инфраренального отдела аорты (13,1 x 15 см, протяженность 18,1 см) и общих подвздошных артерий; стенки аневризмы истончены без признаков расслоения, эксцентричный тромбоз (рис. 1).

Экстравазации контрастного вещества не было. Позже обратился на консультацию в НИИЦ хирургии им. А.В. Вишневского и был госпитализирован. Из анамнеза известно, что пациент страдает ИБС; перенес острый инфаркт миокарда в 1980 и 1992 гг., в 1993 г. выполнено МКШ ПМЖВ, АКШ ВТК, АКШ ЗМЖВ, после чего отмечал регресс симптоматики, возврат стенокардии отметил в начале 2000 г. С учетом наличия клиники стенокардии выполнена селективная коронарография-шунтография, выявлены: стеноз ствола ЛКА 85%, окклюзия ПМЖВ в средней трети, постокклюзионные отделы средней трети заполняются за счет маммаро-коронарного шунта, стенозированный в зоне анастомоза до 95%, на границе средней и дистальной трети ПМЖВ окклюзирована, дистально заполняется через межсистемные коллатерали. ОВ окклюзирована в проксимальной трети, постокклюзионные отделы частично контрастируются по внутрисистемным коллатералиям. Аутовенозный шунт к ВТК окклюзирован. ПКА окклюзирована в проксимальной трети, постокклюзионные отделы частично заполняются по внутрисистемным коллатералиям. ЗМЖВ ПКА и ЗБВ ПКА заполняются через аутовенозный шунт к ЗМЖВ, стент, ранее имплантированный в область проксимального анастомоза аортокоронарного шунта, с рестенозом до 50%, в области дистального анастомоза стеноз 70%.

РИСУНОК 1. КТ-ангиография в трех проекциях до операции
FIGURE 1. Three view CT angiography before surgery



На консилиуме было принято решение о необходимости хирургического вмешательства ввиду угрожающего разрыва аневризмы инфраренальной аорты. С учетом длины шейки аневризмы менее 1 см выполнение стандартного эндопротезирования инфраренальной аорты в срочном порядке было невозможно. Все это определило наш выбор в пользу открытого хирургического вмешательства.

ТЕХНИКА ОПЕРАЦИИ

Операция начата со срединной лапаротомии и выделения аневризмы брюшной аорты и подвздошных артерий (рис. 2). Стандартным доступом выделены бедренные артерии с обеих сторон. Выделена правая подмышечная артерия ниже ключицы.

Сформирован проксимальный анастомоз между ранее выделенной подмышечной артерией и ПТФЭ протезом 8 мм. Протез проведен наочно в правую паховую область, и после пережатия бедренных артерий сформирован дистальный анастомоз между протезом 8 мм и общей бедренной артерией (ОБА) по типу «конец в бок». Протез пережат чуть ниже проксимального анастомоза и чуть выше дистального,

заполнен физиологическим раствором, пуск кровотока не осуществлялся.

Далее была применена методика distal-first: левая бранша бифуркационного протеза проведена на левое бедро, наложен левый дистальный анастомоз по типу «конец в бок» между браншей бифуркационного протеза и ОБА. Бранша протеза пережата чуть выше анастомоза.

После снятия зажима с «обходного» подмышечно-бедренного шунта пущен кровоток в

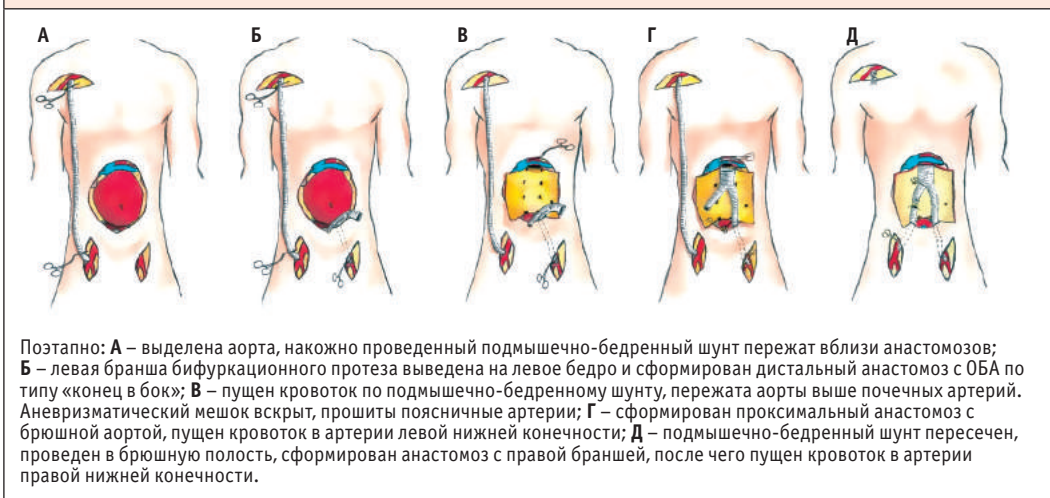
РИСУНОК 2. Интраоперационная фотография аневризмы брюшной аорты
FIGURE 2. Intraoperative photograph of abdominal aortic aneurysm



правую нижнюю конечность. С учетом анатомических особенностей и гигантских размеров аневризмы зажим на аорту наложен выше почечных артерий. Далее вскрыта полость аневризмы, прошиты поясничные артерии. Сформирован проксимальный анастомоз между аортой и основной branшей бифуркационного протеза. После проверки анастомоза на герметичность произведен пуск кровотока по левой branше, пережатие правой branши бифуркационного протеза. Время пережатия аорты составило 13 мин. Далее, согласно нашей методике, подмышечно-бедренный шунт был пересечен между зажимами. Проксимальная часть шунта отсечена и пережата сразу ниже анастомоза с подмышечной артерией, дистальный сегмент временного обходного шунта проведен в брюшную полость и анастомозирован с правой branшей бифуркационного протеза «конец в конец», после чего осуществлен пуск кровотока по правой branше протеза. Далее оставшийся проксимальный сегмент подмышечно-бедренного шунта был пережат и прошит тотчас ниже места анастомоза с подмышечной артерией.

После пуска кровотока отмечалась отчетливая пульсация реконструированных артерий и шунта. Устья подвздошных артерий ушиты. При ревизии нижней брыжеечной артерии (НБА), после удаления бляшки из нее, отмечен хороший ретроградный кровоток, устье НБА ушито. Выполнено ушивание аневризматического мешка над протезом и дренирование забрюшинного пространства. Раны в паху и в надключичной области дренированы, послойно ушиты (рис. 3). Во время операции применялся аппарат возврата крови. Пациент экстубирован на операционном столе. На 9-е сут пациент был выписан под наблюдение сосудистого хирурга по месту жительства в удовлетворительном состоянии. С учетом наличия сложного поражения коронарного русла, проведенных в анамнезе АКШ и ЧКВ, пациенту было рекомендовано повторно обратиться через 1 мес. в связи с необходимостью реваскуляризации миокарда. Позже пациенту было выполнено повторное открытое вмешательство на коронарных артериях в объеме маммарокоронарного шунтирования левожелудочковой ветви, после которого

РИСУНОК 3. Схема операции
FIGURE 3. Operation scheme



пациент отмечает повышение толерантности к физическим нагрузкам, исчезновение за грудных болей. Через 1 год выполнена повторная КТ-ангиография брюшной аорты (рис. 4).

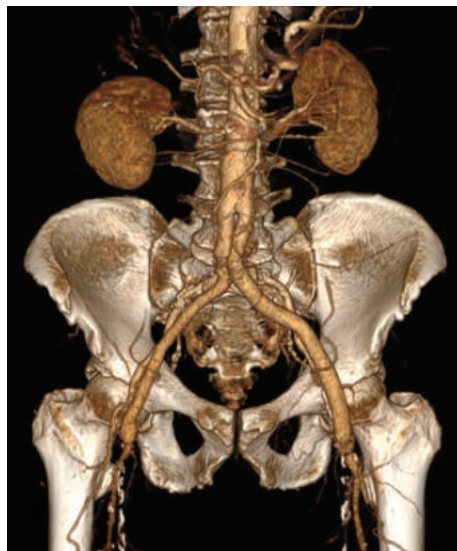
ОБСУЖДЕНИЕ

В соответствии со стандартной схемой, в первую очередь, согласно мнению большинства авторов, рекомендуется провести реваскуляризацию миокарда. Однако с учетом угрозы разрыва аневризмы мы решили отойти от общепринятой концепции. Основными факторами, предопределяющими успех оперативного вмешательства по поводу аневризм брюшной аорты, являются время и уровень пережатия аорты. Особенно значимы эти факторы для больных с сопутствующей тяжелой ишемической болезнью сердца. Применение методики distal-first позволяет сформировать дистальный анастомоз с ветвями бифуркационного протеза без пережатия аорты и уменьшить суммарное время пережатия аорты. В данном случае время пережатия аорты составило 13 мин.

ВЫВОДЫ

Применение временного подмышечно-бедренного обходного шунта при операциях на брюшной аорте позволяет снизить риск возникновения сердечно-сосудистых осложнений в периоперационном периоде у пациентов с

РИСУНОК 4. КТ-ангиография через 1 год после операции
FIGURE 4. CT angiography 1 year after surgery



сопутствующей коронарной патологией и сердечной недостаточностью, уменьшая нагрузку на миокард, возникающую вследствие пережатия аорты. Вмешательства с применением временного обходного шунтирования могут быть методом выбора у пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений.



ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Brewster D.C., Cronnenwett J., Hallett J.W. Jr et al. Guidelines for the treatment of abdominal aortic aneurysms. Report of a subcommittee of the Joint Council of the American Association for Vascular Surgery and Society for Vascular Surgery. *J Vasc Surg.* 2003;37:1106-1117.
2. Conway K.P., Byrne J., Townsend M., Lane I.F. Prognosis of patients turned down for conventional abdominal aortic aneurysm repair in the endovascular and sonographic era: Szilagyi revisited? *J Vasc Surg.* 2001;33:752-757.
3. Lederle F.A., Johnson G.R., Wilson S.E., Ballard D.J., Jordan W.D., Blebea J. et al. Rupture rate of large abdominal aortic aneurysms in patients refusing or unfit for elective repair. *JAMA.* 2002;287:287-296.
4. Laine M.T., Vanttinen T., Kanttonen I. et al. Rupture of Abdominal Aortic Aneurysms in Patients Under Screening Age and Elective Repair Threshold. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2016;1-6.
5. Skibba A.A., Evans J.R., Hopkins S.P., et al. Reconsidering Gender Relative to Risk of Rupture in the Contemporary Management of Abdominal Aortic Aneurysms. *J Vasc Surg.* 2015;62:1429-36.
6. Kertai M.D., Steyerberg E.W., Boersma E. Validation of Two Risk Models for Perioperative Mortality in Patients Undergoing Elective Abdominal Aortic Aneurysm Surgery. *Vasc Endovasc Surg.* 2003;37:13-21.
7. Monaco M., Stassano P., Di Tomasso et al. Systematic strategy of prophylactic coronary angiography improves long-term outcome after major vascular surgery in medium- to high-risk patients: a prospective, randomized study. *J Am Coll Cardiol.* 2009, 54:989-996.

Поступила / Received 18.04.2019

DOI: <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2019-1-121-127>

МЕТОДИКА РЕЗЕКЦИИ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОЙ АНЕВРИЗМЫ БРЮШНОГО ОТДЕЛА АОРТЫ С АНОМАЛЬНЫМ ОТХОЖДЕНИЕМ ПОЧЕЧНЫХ АРТЕРИЙ И ТАЗОВОЙ ДИСТОПИЕЙ ЛЕВОЙ ПОЧКИ

А.Е. Зотиков, С.С. Ильин, В.А. Кульбак, Д.И. Марьян, Б.Ш. Гогия

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Россия, г. Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27

Информация об авторах:

Зотиков Андрей Евгеньевич – д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник, хирург отделения хирургии сосудов Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (499) 236-72-90; e-mail: doctorzotikov@yandex.ru

Ильин Сергей Сергеевич – сердечно-сосудистый хирург, аспирант отделения хирургии сосудов Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (999) 870-26-45; e-mail: dr.ilyin.ixv@gmail.com. OrcID: 0000-0001-9785-7542

Кульбак Владимир Алексеевич – к.м.н., научный сотрудник, хирург отделения хирургии сосудов Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (499) 236-72-90

Марьян Диана Ивановна – сердечно-сосудистый хирург, аспирант отделения хирургии сосудов Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (499) 236-72-90; e-mail: di.maryan@rambler.ru

Гогия Бадри Шотаевич – д.м.н., общий хирург, пластический хирург, онколог, руководитель отделения герниологии и пластической хирургии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (499) 236-72-90

Резюме

В данной статье описано клиническое наблюдение пациента с аневризмой брюшного отдела аорты и тазовой дистопией левой почки. Учитывая аномальное отхождение почечных сосудов, мы выбрали метод лечения, заключающийся в выполнении резекции с протезированием аорты и реплантацией сосудов, отходящих от аневризмы аорты. Через 5 лет после операции у пациента возникла аневризма левой подвздошной артерии, по поводу чего потребовалось повторное вмешательство. Выбранный нами подход позволил сохранить все почечные артерии и функцию почек.

Ключевые слова: аневризма аорты, дистопия почки

Для цитирования: Зотиков А.Е., Ильин С.С., Кульбак В.А., Марьян Д.И., Гогия Б.Ш. Методика резекции атеросклеротической аневризмы брюшного отдела аорты с аномальным отхождением почечных артерий и тазовой дистопией левой почки. *Атеротромбоз*. 2019;1: 121-127. DOI: <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2019-1-121-127>

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

TECHNIQUE FOR RESECTION OF ATHEROSCLEROTIC ABDOMINAL AORTIC ANEURYSM WITH ANOMALOUS ORIGIN OF RENAL ARTERIES AND PELVIC DYSTOPIA OF THE LEFT KIDNEY

Andrey E. Zotikov, Sergei S. Ilyin, Vladimir A. Kulbak, Diana I. Maryan, Badri Sh. Gogiya

Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Federal State Budgetary Institution of the Ministry of Health of the Russian Federation: 117997, Russia, Moscow, Bolshaya Serpukhovskaya Str., 27

Author credentials:

Andrey Evgenievich Zotikov – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Leading Researcher, Surgeon of the Vascular Surgery Department, Federal State Budgetary Institution «Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Tel.: +7 (499) 236-72-90; e-mail: doctorzotikov@yandex.ru

Ilyin Sergei Sergeevich – Cardiovascular Surgeon, a postgraduate student of Vascular Surgery Department Surgeon of the Vascular Surgery Department, Federal State Budgetary Institution «Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Tel.: +7 (999) 870-26-45; e-mail: dr.ilyin.ixv@gmail.com. OrcID: 0000-0001-9785-7542

Kulbak Vladimir Alexeevich – Cand. of Sci. (Med.), Researcher, Surgeon of the Vascular Surgery Department, Federal State Budgetary Institution «Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Tel.: +7 (499) 236-72-90

Maryan Diana Ivanovna – Cardiovascular Surgeon, a postgraduate student of Vascular Surgery Department Federal State Budgetary Institution «Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Tel.: +7 (499) 236-72-90; e-mail: di.maryan@rambler.ru

Gogia Badri Shotaevich – Dr. of Sci. (Med.), General Surgeon, Plastic Surgeon, Oncologist, Head of Department of Herniology and Plastic Surgery Federal State Budgetary Institution «Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Tel.: +7 (499) 236-72-90

Abstract

This article describes the clinical observation of a patient with an atherosclerotic abdominal aortic aneurysm and pelvic dystopia of the left kidney. Due to the anomalous origin of renal arteries, we have chosen a method of treatment consisted of resection and an aortic prosthetics and reimplantation of vessels extending from the aortic aneurysm. 5 years after surgery, the patient had an aneurysm of the left iliac artery, which required repeated intervention. Our approach allowed us to preserve all the renal arteries and renal function.

Keywords: aortic aneurysm, dystopia of the kidney

For citing: Zotikov A.E., Ilyin S.S., Kulbak V.A., Maryan D.I., Gogiya B.Sh. Technique for resection of atherosclerotic abdominal aortic aneurysm with anomalous origin of renal arteries and pelvic dystopia of the left kidney. *Atherothrombosis*. 2019;1: 121-127. DOI: <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2019-1-121-127>

Conflict of interest: The author declare no conflict of interest

ВВЕДЕНИЕ

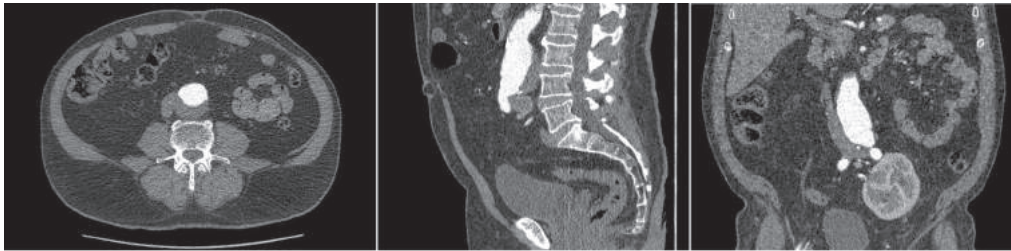
Врожденные аномалии почек встречаются довольно часто: от 3,3 до 11% [1] и подразделяются на аномалии количества почек, формы и расположения [2]. Частота встречаемости тазовой дистопии почки составляет 1:2100–3000 рождений в популяции, а сочетание тазовой дистопии почки с аневризмой брюшной аорты (АБА) – и того реже [3, 4]. Эндопротезирование аорты в настоящее время является предпочтительным методом реконструкции при АБА, имеющих длинную шейку. Наиболее распространенными сдерживающими факторами для эндопротезирования аорты являются угол изгиба, длина шейки аневризмы, анатомическое отношение почечных артерий к аневризме. Сюда относятся отхождение добавочных почечных артерий от аневризмы, подковообразная почка и различные виды дистопии почек. Почечная дистопия многократно увеличивает сложность эндопротезирования, а в абсолютном большинстве случаев полностью исключает возможность его проведения без нарушения кровоснабжения почек. Методика имплантации фенестрированных эндографтов в случае почечной дистопии до настоящего времени не разработана. В литературе встречаются сообщения

об эндопротезировании аорты с перекрытием мелких (менее 3 мм) добавочных почечных артерий у пациентов с вариантной анатомией почечных артерий, что, как правило, приводило к частичному инфаркту почки [5], хотя, согласно наблюдениям Kaplan et al., добавочные почечные артерии менее 3 мм могут быть безопасно перекрыты эндопротезом с минимальным повреждением почечной паренхимы, если выключенные из кровотока артерии питают менее 20% от общего объема органа [6].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

У 63-летнего мужчины во время стационарного лечения по поводу артериальной гипертензии в одной из ГКБ г. Москвы в 2014 г. при плановом УЗИ брюшной полости обнаружена АБА. Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) подтвердила наличие АБА диаметром 5,5 см с тромбозом по задней стенке, тазовую дистопию и кисту левой почки (рис. 1). Кровоснабжение левой почки осуществлялось тремя артериями: две артерии отходили от области бифуркации аорты по передней и задней стенке, а еще одна – от левой общей подвздошной артерии. Добавочная правая нижнеполюсная почечная артерия отходила

РИСУНОК 1. КТ-ангиография пациента до операции
FIGURE 1. CT angiography of the patient before surgery



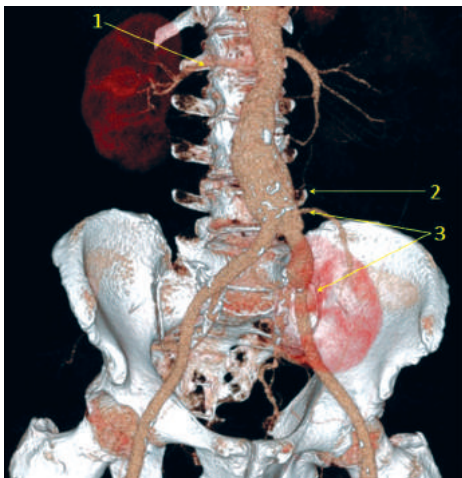
Визуализирована аневризма брюшного отдела аорты с тромбом по задней стенке

от аорты на уровне нижней брыжеечной артерии (НБА) от стенки аневризматического мешка (рис. 2). У пациента не было никаких симптомов хронической болезни почек (ХБП) и концентрация креатинина в сыворотке крови была нормальной. Из анамнеза известно, что 2 года назад пациент перенес оперативное вмешательство на коронарных артериях: МКШ ПМЖВ, АКШ ЗМЖВ. Клиника стенокардии на момент

поступления отсутствует. Пациент госпитализирован в НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского, выполнена коронарография, коронарные шунты проходимы. С учетом особенностей кровоснабжения почек и специфической анатомии пациенту решено выполнить резекцию аневризмы инфраренального отдела аорты с линейным протезированием и реплантацией нижней брыжеечной артерии и правой нижнеполюсной артерии в протез (рис. 3).

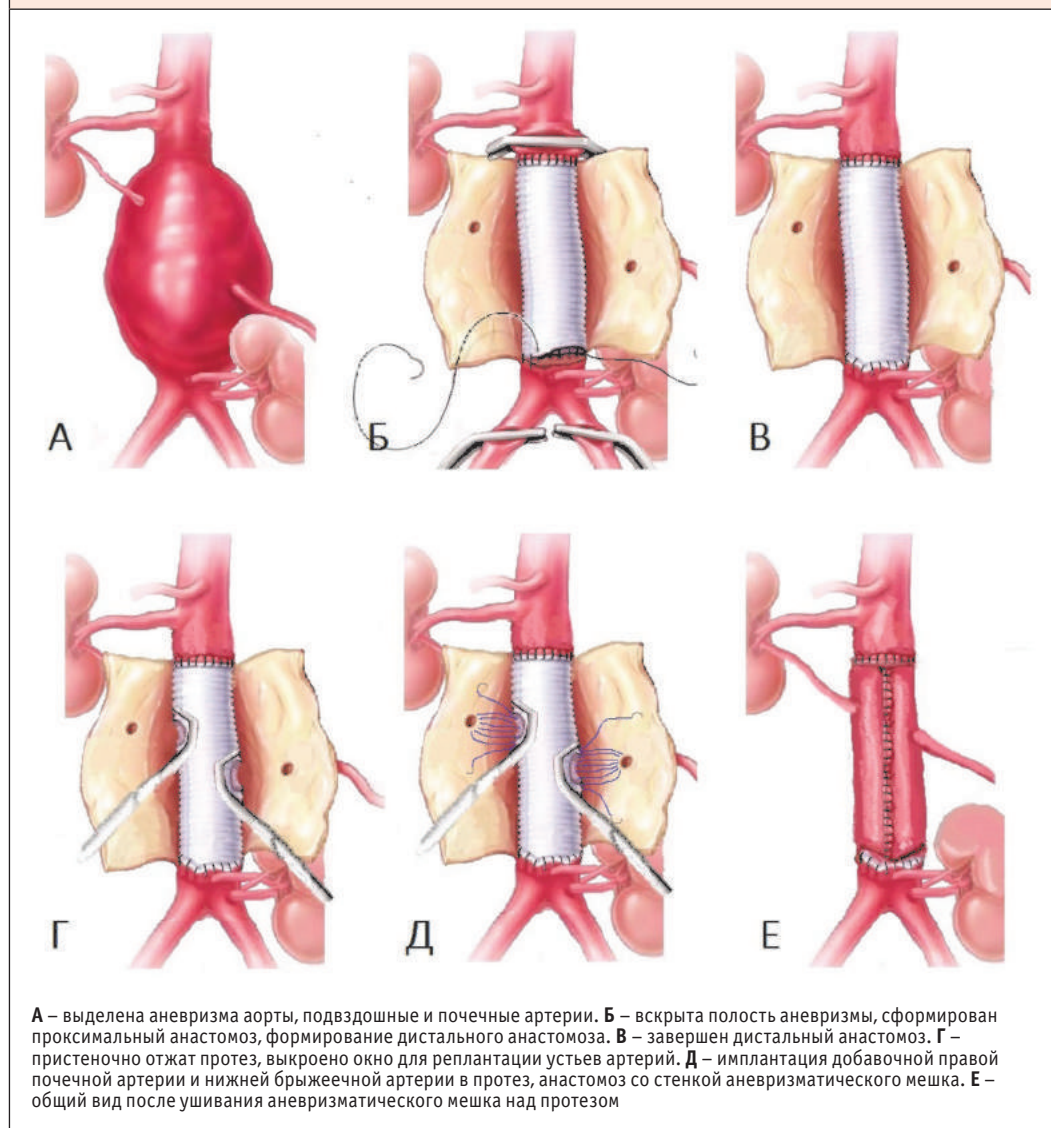
Выполнена полная срединная лапаротомия, ревизия органов брюшной полости. Выделена аорта в инфраренальном отделе и начальные отделы подвздошных артерий. Визуализирована аневризма с максимальным диаметром 5,5 см, распространяющаяся вплоть до бифуркации аорты; подвздошные артерии диаметром 11–12 мм, с четкой пульсацией, сжимаемые пинцетом. По передней и задней стенке в области бифуркации аорты отходят два сосуда, идущие вниз к дистопированной левой почке. Пережата аорта и подвздошные артерии. Аневризматомия, в просвете незначительное количество тромботических масс. Стенка аорты атеросклеротически изменена, резко истончена. От стенки аневризмы отходят НБА и добавочная правая почечная артерия, из НБА слабый ретроградный кровоток. Обе артерии решено реплантировать. В левые почечные артерии введено 500 мл

РИСУНОК 2. 3D-реконструкция до операции
FIGURE 2. 3D reconstruction before surgery



1 – правая почечная артерия, 2 – нижняя брыжеечная артерия, 3 – левые почечные артерии

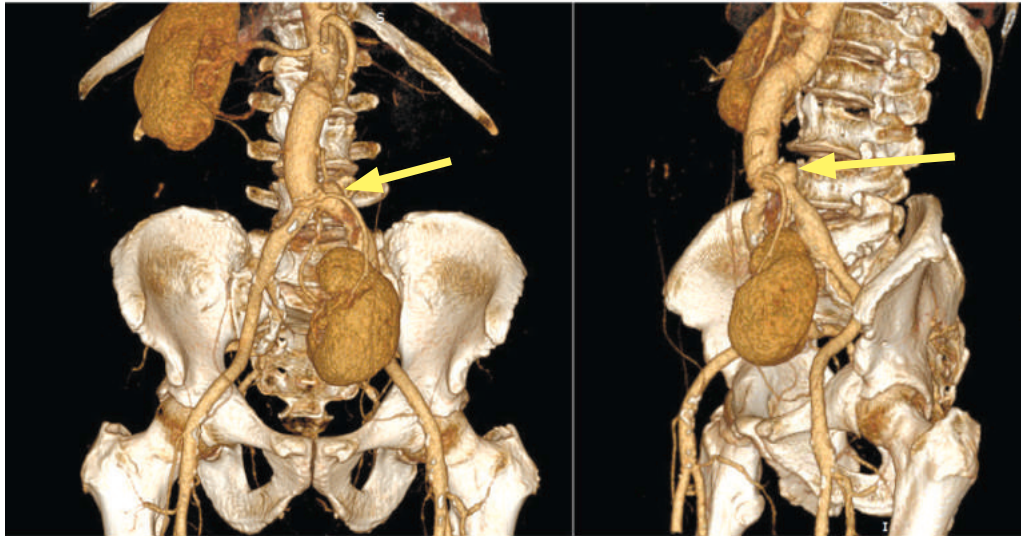
РИСУНОК 3. Схема операции
FIGURE 3. Surgery diagram



р-ра Кустодиола. Сформирован проксимальный анастомоз по типу «конец в конец» между протезом Гортекс 22 мм и аортой непрерывным обвивным швом. Затем с применением непрерывного обвивного шва сформирован дистальный анастомоз по типу «конец

в конец» между протезом и заранее сформированной площадкой из бифуркации аорты с сохраненными по передней и задней стенке левыми почечными артериями. Произведен пуск кровотока. Время пережатия аорты составило 46 мин. Далее протез пристеночно отжат,

РИСУНОК 4. КТ-ангиография. 3D-реконструкция на момент второго обращения
FIGURE 4. CT angiography 3D reconstruction at the time of the second visit



Стрелкой указана аневризма левой общей подвздошной артерии

в стенке протеза выкроено окно, в которое была реплантирована добавочная правая почечная артерия с захватом в анастомоз части аневризматического мешка. Время ишемии – 1 ч. Затем выкроено окно, в которое была реплантирована НБА. Отчетливая пульсация реконструируемых артерий. Ушивание аневризматического мешка над протезом, послойное ушивание раны. На 9-е сут пациент был выписан под наблюдение сосудистого хирурга по месту жительства с нормальным уровнем креатинина. По данным контрольного дуплексного сканирования аорты и почечных артерий через 5 дней протез аорты и почечные артерии проходимы, внутрпочечный кровоток определяется во всех отделах.

Через 3 года, в феврале 2019 г., у пациента во время контрольной КТ-ангиографии выявлена мешотчатая аневризма левой ОПА по задне-левой поверхности, поперечный

диаметр в этом сегменте составлял 18 мм (рис. 4). Левые почечные артерии в зоне дистального анастомоза, как и добавочная правая почечная артерия и НБА, ранее имплантированные в протез, проходимы.

Пациент госпитализирован в отделение хирургии сосудов НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского. При госпитализации наблюдался нормальный уровень креатинина и нормальная функция почек. Из особенностей отмечалось грыжевое выпячивание передней брюшной стенки, возникшее, по словам пациента, год назад. С учетом сложной анатомии почечных артерий эндоваскулярное лечение нецелесообразно, т.к. провести вмешательство без перекрытия ветвей почечной артерии невозможно.

В марте 2019 г. выполнена аневризморафия левой ОПА и аллопластика передней брюшной стенки полипропиленовой сеткой

по методике Onlay. Полная срединная релапаротомия с иссечением старого послеоперационного рубца. В брюшной полости умеренный спаечный процесс. При ревизии отмечалось наличие забрюшинно расположенной, эктопированной в полость таза левой почки. Вскрыт задний листок брюшины в проекции инфраренального отдела аорты. В забрюшинном пространстве отмечался выраженный рубцовый процесс. Протез брюшной аорты плотно спаян с аневризматическим мешком. В тканях на протяжении выделена НБА. Артерия пульсирует. Отведена кверху. Выделен один из стволов левой почечной артерии, отходящий от бифуркации аорты. Левая ОПА аневризматически расширена. Выделена передняя и наружная стенки левой ОПА. Циркулярное выделение ОПА затруднено в связи с рубцовым процессом и риском травматизации левой общей подвздошной вены. По задне-наружной стенке артерии выявлено мешковидное выпячивание диаметром до 2 см.

Мешотчатая аневризма ушита 5 узловыми швами на тефлоновых прокладках, затем наложен непрерывный обвивной шов с захватом прокладок.

Ушит задний листок брюшины. Далее произведена мобилизация грыжевых ворот и грыжевого мешка. Прядь большого сальника погружена в брюшную полость. Грыжевые ворота до 16 см в диаметре. По средней линии определяется множество лигатур и гранулем, которые иссечены. Грыжевые ворота ушиты по средней линии непрерывным двухрядным погружным швом. Следующим рядом на переднюю брюшную стенку подшит сетчатый эндопротез Prolene. Подкожно-жировая клетчатка ушита узловыми швами. Швы на кожу.

Пациент экстубирован на операционном столе, спустя сутки пребывания в отделении реанимации переведен в профильное отделение. Выполнена контрольная МСКТ-ангиография брюшной аорты (рис. 5), на 6-й

РИСУНОК 5. КТ-ангиография. 3D-реконструкция после аневризморафии
FIGURE 5. CT angiography. 3D reconstruction after aneurysmography



день после операции пациент выписан в удовлетворительном состоянии.

ОБСУЖДЕНИЕ

Врожденные аномалии расположения почек являются своеобразным вызовом для сосудистого хирурга в случаях, если требуется реконструкция брюшной аорты в зоне отхождения почечных сосудов. Сохранение функции почек является важнейшим аспектом операции. Если у пациентов с подковообразной почкой и аневризмой аорты разработано несколько вариантов операции в зависимости от кровоснабжения перешейка, то при тазовой и прочих дистопиях требуется дифференцированный подход в каждом конкретном случае. К тому же открытое вмешательство по поводу АБА, сочетающейся с дистопией почки, может быть чревато множеством осложнений: высока вероятность интраоперационного повреждение сети артерий и вен и мочеточника. Только

прицельное предоперационное обследование, определение сосудистой анатомии и составление плана операции с ее учетом снижают риск интраоперационного повреждения этих структур и дают возможность сохранения всех почечных артерий, что, в свою очередь, позволяет минимизировать паренхиматозное повреждение. Кроме того, используемая нами методика защиты почки с применением холодного раствора Кустодиола и ледяной крошки позволяет увеличить время пережигания благодаря замедлению ее метаболизма, тем самым сводя к минимуму ишемическое повреждение. Все это имеет решающее значение для проведения успешного оперативного вмешательства.

ВЫВОДЫ

1. Описанный клинический случай демонстрирует возможность выполнения технически сложных операций у пациентов с атеросклеротическими аневризмами брюшной аорты и тазовой дистопии почки в условиях вариантной анатомии почечных артерий. Такие вмешательства требуют применения методик защиты почек.
2. У пациентов, перенесших операцию по поводу АБА, может развиваться аневризма подвздошных артерий. Объем и техника операции зависят от анатомических особенностей дистопированной почки и почечных артерий.



ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Muttarak M., Sriburi T. Congenital renal anomalies detected in adulthood. *Biomed Imaging Interv J.* 2012;8 (01):e7.
2. Srinivas M.R., Adarsh K.M., Jeesson R., Ashwini C., Nagaraj B.R. Congenital anatomic variants of the kidney and ureter: a pictorial essay. *Jpn J Radiol.* 2016;34 (03):181-193.
3. Hollis H.W., Jr., Rutherford R.B., Crawford G.J., Cleland B.P. Abdominal aortic aneurysm repair in patients with pelvic kidney. *J Vasc Surg.* 1989;9:404-9.
4. Cinman N.M., Okeke Z., Smith A.D. Pelvic kidney: associated diseases and treatment. *J Endourol.* 2007;21 (08):836-842.
5. Spear R., Maurel B., Sobocinski J., Perini P., Guillou M., Midulla M., Azzaoui R., Tefera G., Haulon S. Technical note and results in the management of anatomical variants of renal vascularization during endovascular aneurysm repair. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2012;43:398-403.
6. Kaplan D.B., Kwon C.C., Marin M.L., Hollier L.H. Endovascular repair of abdominal aortic aneurysms in patients with congenital renal vascular anomalies. *J Vasc Surg.* 1999;30:407-415.

Поступила / Received 15.04.2019

ТЕХНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ВЫПОЛНЕНИЯ ДЕБРАНЧИНГА ПРИ РАССЛОЕНИИ И АНЕВРИЗМАХ ГРУДНОГО И ТОРАКОАБДОМИНАЛЬНОГО ОТДЕЛА АОРТЫ

А.Е. Зотиков, Д.И. Марьян, С.С. Ильин, В.А. Кульбак, А.В. Покровский

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Россия, г. Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27

Информация об авторах:

Зотиков Андрей Евгеньевич – д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник, хирург отделения хирургии сосудов Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (499) 236-72-90; e-mail: doctorzotikov@yandex.ru

Марьян Диана Ивановна – сердечно-сосудистый хирург, аспирант отделения хирургии сосудов Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (499) 236-72-90; e-mail: di.maryan@rambler.ru

Ильин Сергей Сергеевич – сердечно-сосудистый хирург, аспирант отделения хирургии сосудов Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (999) 870-26-45; e-mail: dr.ilyin.ixv@gmail.com. OrcID: 0000-0001-9785-7542

Кульбак Владимир Алексеевич – к.м.н., научный сотрудник, хирург отделения хирургии сосудов Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (499) 236-72-90

Покровский Анатолий Владимирович – академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий отделением сосудистой хирургии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (499) 236-72-90

Резюме

В данной статье описана гибридная методика оперативного лечения больных высокого риска с расслоением и аневризмами торакоабдоминальной аорты. Детально изложены технические аспекты выполнения первого этапа хирургического лечения – висцерального и брахиоцефального дебранчинга.

На базе ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» МЗ РФ в период с 2014 г. по 2019 г. выполнено 17 хирургических вмешательств по поводу хронического расслоения и аневризмы грудного и торакоабдоминального отдела аорты.

В двух случаях после операции на ветвях брюшной аорты мы наблюдали послеоперационный панкреатит, который удалось купировать консервативно. Все больные после открытого хирургического вмешательства были выписаны в удовлетворительном состоянии. Выбранный подход позволил подготовить пациентов к следующему этапу лечения – эндопротезированию аорты – без развития тяжелых осложнений.

Ключевые слова: аневризма аорты, расслоение аорты, брахиоцефальный, висцеральный дебранчинг, гибридная хирургия

Для цитирования: Зотиков А.Е., Марьян Д.И., Ильин С.С., Кульбак В.А., Покровский А.В. Технические особенности выполнения дебранчинга при расслоении и аневризмах грудного и торакоабдоминального отдела аорты. *Атеротромбоз*. 2019;1:128-137. DOI: <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2019-1-128-137>

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

FEATURES OF DEBRANCHING TECHNIQUE FOR AORTIC DISSECTIONS AND ANEURYSMS IN THORATIC AND THORACO-ABDOMINAL AORTAS

Andrey E. Zotikov, Diana I. Maryan, Sergei S. Ilyin, Vladimir A. Kulbak, Anatoly V. Pokrovsky

Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Federal State Budgetary Institution of the Ministry of Health of the Russian Federation: 117997, Russia, Moscow, Bolshaya Serpukhovskaya Str., 27

Author credentials:

Andrey Evgenievich Zotikov – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Leading Researcher, Surgeon of the Vascular Surgery Department, Federal State Budgetary Institution «Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Tel.: +7 (499) 236-72-90; e-mail: doctorzotikov@yandex.ru

Maryan Diana Ivanovna – Cardiovascular Surgeon, a postgraduate student of Vascular Surgery Department Federal State Budgetary Institution «Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Tel.: +7 (499) 236-72-90; e-mail: di.maryan@rambler.ru

Ilyin Sergei Sergeevich – Cardiovascular Surgeon, a postgraduate student of Vascular Surgery Department Surgeon of the Vascular Surgery Department, Federal State Budgetary Institution «Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Tel.: +7 (999) 870-26-45; e-mail: dr.ilyin.ixv@gmail.com. OrcID: 0000-0001-9785-7542

Kulbak Vladimir Alexeevich – Cand. of Sci. (Med.), Researcher, Surgeon of Vascular Surgery Department, Federal State Budgetary Institution «Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Tel.: +7 (499) 236-72-90

Pokrovsky Anatoly Vladimirovich – Academician of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Vascular Surgery Department, Federal State Budgetary Institution «Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Tel.: +7 (499) 236-72-90

Abstract

This article describes a hybrid surgical technique for high-risk patients with thoraco-abdominal aortic dissections and aneurysms. The technical aspects of the first stage of surgical treatment - visceral and brachiocephalic debranching are described in detail. 17 surgical interventions for chronic dissection and aneurysm in the thoracic and thoracoabdominal aortas were performed at the Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery of the Ministry of Health of the Russian Federation in the period from 2014 to 2019. In two cases, we observed postoperative pancreatitis after surgical treatment of the abdominal aorta branches, which we managed using conservative therapy. After open surgery, all patients were discharged in a satisfactory condition. The selected technique made it possible to prepare patients for the following stage of treatment - endografting of the aorta - without developing serious complications.

Keywords: aortic aneurysm, aortic dissection, brachiocephalic, visceral debranching, hybrid surgery

For citing: Zotikov A.E., Maryan D.I., Ilyin S.S., Kulbak B.A., Pokrovsky A.V. Features of debranching technique for aortic dissections and aneurysms in thoracic and thoraco-abdominal aortas. *Atherothrombosis*. 2019;1:128-137. DOI: <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2019-1-128-137>

Conflict of interest: The author declare no conflict of interest

ВВЕДЕНИЕ

Вмешательства на грудном и торакоабдоминальном отделах аорты являются одним из сложнейших разделов сосудистой хирургии. Благодаря работам De Bakey, Crawford, Coselli [1, 2], а также А.В. Покровского [3] и Ю.В. Белова [4, 5] были разработаны различные варианты открытых вмешательств на аорте.

Удельный вес пациентов пожилого и старческого возраста среди пациентов с аневризмами и расслоением грудной аорты с каждым годом растет [5–7]. В этой группе больных следует отдавать предпочтение минимально инвазивным методам хирургического лечения, например эндопротезированию. Если техника эндоваскулярного вмешательства у пациентов с аневризмами брюшного отдела аорты известна и применяется в практике, то при поражении грудного и торакоабдоминального отдела аорты эта методика имеет серьезные ограничения,

связанные с отхождением целого ряда крупных ветвей. Для пациентов с патологией грудной и торакоабдоминальной аорты, имеющих сопутствующие заболевания, была разработана техника гибридного хирургического лечения. Данная методика характеризуется сочетанием открытого хирургического и эндоваскулярного вмешательства на аорте. Зачастую эти два этапа объединяют в одну операцию. Суть эндоваскулярного этапа заключается в имплантации эндопротеза в просвет аорты с целью исключения полости аневризмы из кровотока и предотвращения ее разрыва. Одним из осложнений эндопротезирования аорты является развитие подтекания (англ. endoleak) крови в полость между имплантированным эндопротезом и стенкой аорты. Во избежание развития этого состояния ветви аорты должны быть изолированы. С этой целью предварительно выполняется открытое хирургическое вмешательство

(дебранчинг), суть которого состоит в перевязке устьев ветвей аорты и переключении кровотока в основные ветви на многобраншевый протез аорты или экстраанатомический шунт, в этом случае питающей артерией чаще всего становится одна из подвздошных артерий [8, 9].

Данная методика может явиться альтернативой стандартным технически более сложным открытым хирургическим вмешательствам, таким как операции Crawford и Coselli, которые сопряжены с высоким риском послеоперационных осложнений и летальностью. Тем не менее данное вмешательство выполняется не столь часто, и в России лишь некоторые клиники обладают опытом проведения более 20–30 подобных операций.

Впервые техника дебранчинга дуги аорты (брахиоцефальный дебранчинг) была разработана в 1997 г. J. Buth et al. [8]. Дебранчинг брюшной аорты (висцеральный дебранчинг) при торакоабдоминальной аневризме аорты впервые был выполнен Quinones-Baldrich и его коллегами в 1999 г. [9]. Возможны различные варианты дебранчинга: частичный – когда переключают одну ветвь; субтотальный – когда переключают кровотоки по двум и более ветвям аорты; тотальный дебранчинг – вариант, при котором производят переключение всех ветвей отдела аорты. В исследовании, проведенном Rango et al., после гибридных оперативных вмешательств на дуге аорты у 104 пациентов госпитальная летальность составила 5,8%, инсульт развился у 3,8% больных, а ишемию спинного мозга наблюдали в 2,9% случаев. У 4 (3,8%) пациентов развилась ретроградная диссекция аорты типа А, потребовавшая выполнения протезирования восходящей аорты [10].

Для выполнения эндопротезирования различных отделов грудной аорты Mitchell et al. была разработана анатомическая классификация по зонам фиксации эндопротеза.

В период с 2014 по 2019 г. на базе отделения сосудистой хирургии ФГБУ «Национальный

медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» МЗ РФ было выполнено 17 хирургических вмешательств (дебранчинг) по поводу хронического расслоения и аневризм грудного и торакоабдоминального отдела аорты. Брахиоцефальный дебранчинг выполнен в 9 случаях: тотальный дебранчинг – в 2 случаях, субтотальный брахиоцефальный дебранчинг – в 2 случаях; частичный брахиоцефальный дебранчинг (сонно-подключичное шунтирование слева) перенесли 5 пациентов. Дебранчинг брюшной аорты выполнен в 8 случаях: тотальный дебранчинг перенесли 6 пациентов и частичный – 2 больных. Средний возраст больных составил 60 ± 7 лет.

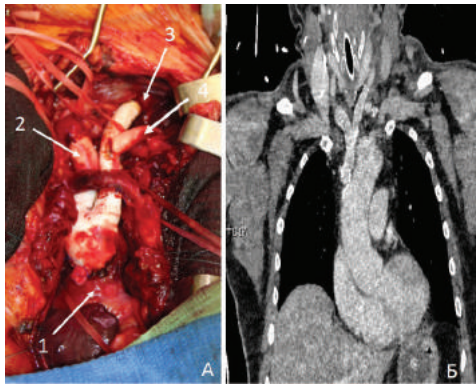
БРАХИОЦЕФАЛЬНЫЙ ДЕБРАНЧИНГ

По данным некоторых авторов, даже при частичном перекрытии ветвей дуги аорты эндопротезом риск развития инсульта составляет 8%, в то время как при выполнении адекватного дебранчинга дуги аорты частота периперационных инсультов не превышает 2% [11–13]. При технической возможности следует стремиться к сохранению кровотока в левой подключичной артерии. Так, гибридный подход и переключение кровотока в левой подключичной артерии (дебранчинг, сонно-подключичное шунтирование, реплантация подключичной артерии в общую сонную артерию) позволяют достоверно снизить риск острого нарушения мозгового кровообращения и летальности после выполнения оперативных вмешательств [10, 14–20].

Следует помнить, что во время эндоваскулярного этапа эндопротез должен быть фиксирован к стенке аорты на 2 см проксимальнее фенестрации или начала расширения. В связи с этим у пациентов с расслоением аорты и аневризмой аорты, начинающимися на расстоянии менее 2 см от левой подключичной артерии, выполняют переключение левой подключичной артерии в левую общую сонную

артерию. При распространении аневризмы или расслоения на более проксимальные зоны дуги аорты и возникновении осложненных выполняют субтотальный или тотальный дебранчинг (рис. 1).

РИСУНОК 1. Тотальный брахиоцефальный дебранчинг
FIGURE 1. Total brachiocephalic debranching



А. Интраоперационная фотография.
Б. КТ-ангиография восходящей аорты и брахиоцефальных артерий.
1 – проксимальный анастомоз протеза с восходящей аортой; 2 – протез брахиоцефального ствола; 3 – протез левой общей сонной артерии; 4 – протез левой подключичной артерии

ТЕХНИКА И ВАРИАНТЫ ДЕБРАНЧИНГА БРЮШНОЙ АОРТЫ ПРИ НОРМАЛЬНОЙ И ВАРИАНТНОЙ АНАТОМИИ ВИСЦЕРАЛЬНЫХ И ПОЧЕЧНЫХ АРТЕРИЙ

При выполнении висцерального дебранчинга мы стремимся сохранить кровоток во всех основных висцеральных артериях. Как правило, проводим протезирование обеих почечных артерий (при нормально функционирующей почке, а также ее размерах не менее 7 см в длиннике), верхней брыжеечной артерии, чревного ствола, а иногда и нижней брыжеечной артерии.

1. Особенности формирования анастомоза с аортой

1. Аорта пережимается зажимом, как правило, непосредственно ниже устьев почечных артерий, затем пересекается на 2 см дистальнее наложенного зажима. При расслоении стенки аорты после аортотомии выполняется иссечение не менее 1–1,5 см интимы для создания единого просвета в зоне анастомоза, что в дальнейшем позволяет избежать нарушения кровотока по браншам протеза (рис. 2). Зона проксимального анастомоза многобраншевого протеза с брюшной аортой при расслоении аорты укрепляется тefлоновыми прокладками.

Такой вариант формирования проксимального анастомоза с брюшной аортой мы использовали в 6 случаях.

2. Длину основного протеза аорты необходимо рассчитывать таким образом, чтобы проксимальная периферическая бранша многобраншевого протеза располагалась на расстоянии не менее 2 см от проксимального анастомоза. Это обусловлено тем, что для выполнения

РИСУНОК 2. Иссечение интимы между истинным и ложным просветами для создания единого просвета
FIGURE 2. Resection of intima between true and false lumens to create a single lumen

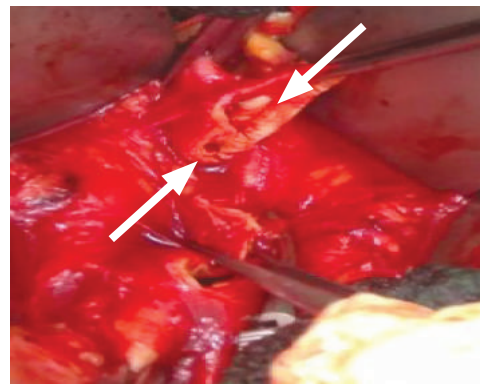
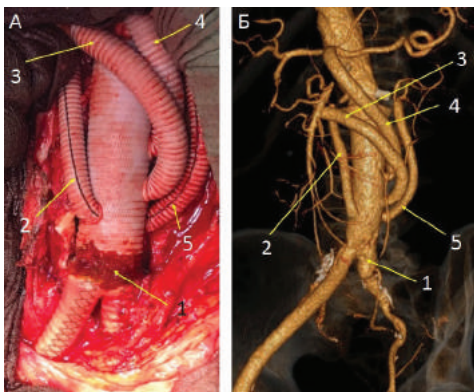


РИСУНОК 3. Тотальный висцеральный дебранчинг
FIGURE 3. Total visceral debranching



А. Интраоперационная фотография.
Б. МСКТ-ангиография после реконструкции всех висцеральных ветвей. 1 – анастомоз между многобраншевым протезом Coselli и бифуркационным протезом Vascutek (правая бранша бифуркационного протеза анастомозирована с правой общей подвздошной артерией (ОПА), а левая бранша – с левой общей бедренной артерией (ОБА)); 2 – протез правой почечной артерии; 3 – протез верхней брыжеечной артерии; 4 – протез чревного ствола; 5 – протез левой почечной артерии

эндоваскулярного этапа требуется площадка для фиксации эндопротеза в многобраншевом протезе длиной не менее 1,5–2 см (рис. 3).

3. При выполнении висцерального дебранчинга в случаях расслоения торакоабдоминальной аорты желательно использовать многобраншевый протез Coselli или бифуркационный сосудистый протез со вшитыми в основную браншу дополнительными браншами.

В нашем исследовании у 1 больного с аневризмой торакоабдоминальной аорты IV типа по Crawford зоной проксимальных анастомозов явились инфраренальный отдел аорты и подвздошные артерии одновременно. Была имплантирована нижняя брыжеечная артерия в левую общую подвздошную артерию (ОПА) и выполнено подвздошно-почечное шунтирование армированным протезом

Экофлон 8 мм в эту же артерию, а правая почечная артерия была пересежена в правую ОПА (рис. 7, 8).

II. Особенности реконструкции висцеральных ветвей брюшного отдела аорты

1. Анастомозы бранш протеза с висцеральными артериями (чревным стволом (ЧС), верхней брыжеечной (ББА) и нижней брыжеечной артериями (НБА)) мы рекомендуем формировать по типу «конец протеза в бок артерии». Этот вариант наложения анастомоза позволяет избежать перекута или перегиба бранш, кроме того, сохраняется анатомическая каркасность висцеральных ветвей, которая нарушается при формировании анастомоза по типу «конец в конец». На проксимальный участок артерии при этом накладываются лигатуры с целью профилактики развития подтекания крови в полость между эндопротезом и стенкой аорты после эндоваскулярного этапа лечения.

2. Одним из осложнений хирургии торакоабдоминальной аорты является послеоперационный панкреатит, связанный с механической травматизацией поджелудочной железы. В литературе описано два способа проведения бранши протеза к чревному стволу – по передней или задней стенке поджелудочной железы. В своем исследовании мы применяли обе методики. Значимой разницы в развитии послеоперационных осложнений нами не выявлено. Мы наблюдали по одному случаю транзиторной гиперAMILаземии при различных методах проведения протеза. Во всех случаях нам удалось справиться с этим осложнением консервативно.

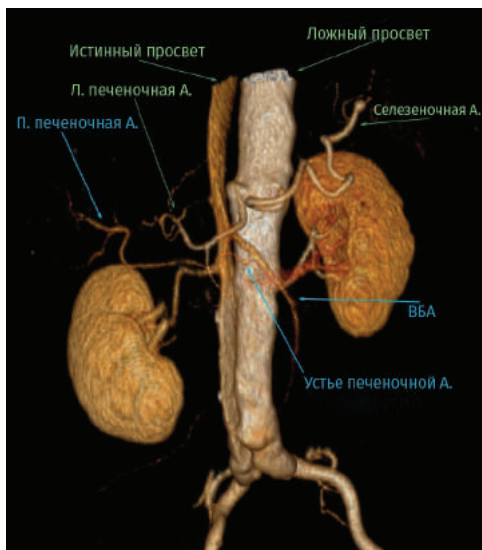
3. При вариантной анатомии висцеральных артерий рекомендуем выполнять протезирование наиболее крупных и клинически значимых сосудов браншами многобраншевого протеза. Кровоток в висцеральных артериях малого диаметра рекомендуем переключать

с использованием аутовенозных шунтов, исходящих из периферических бранш. Так, в случае отхождения отдельными стволами левой печеночной артерии от аорты, а правой печеночной артерии – от верхней брыжеечной артерии выполняли протезирование верхней брыжеечной артерии одной из бранш многобраншевого протеза. Кровоток в левой печеночной артерии переключали с помощью аутовенозного шунта от протеза правой почечной артерии (рис. 4–6).

ВАРИАНТЫ РЕКОНСТРУКЦИИ НИЖНЕЙ БРЫЖЕЕЧНОЙ АРТЕРИИ

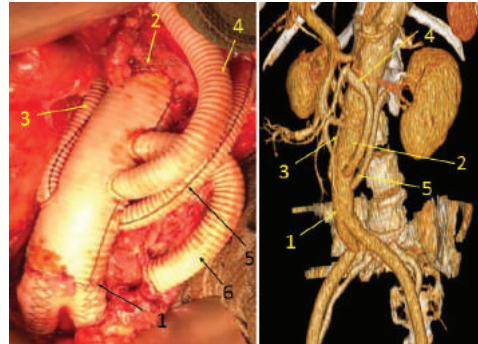
В ходе выполнения висцерального дебранчинга рекомендуем восстанавливать кровоток

РИСУНОК 4. Хроническое расслоение торакоабдоминального отдела аорты, 3В тип по De-Bakey (МСКТ-ангиограмма)
FIGURE 4. Chronic aortic dissection in the thoraco-abdominal aorta, DeBakey's type IIIВ (MSCT-angiogram)



Вариантная анатомия висцеральных артерий: отхождение правой печеночной артерии от чревного ствола и левой печеночной артерии от верхней брыжеечной артерии

РИСУНОК 5. Тотальный висцеральный дебранчинг в случае хронического расслоения торакоабдоминального отдела аорты, 3В тип по De-Bakey
FIGURE 5. Total visceral debranching for chronic aortic dissection in the thoraco-abdominal aorta, DeBakey's type IIIВ



А. Интраоперационная фотография многобраншевого протеза. **Б.** МСКТ-ангиограмма после реконструкции всех висцеральных ветвей.
1 – анастомоз между многобраншевым протезом Coselli и бифуркационным протезом Vascutek, бранши которого анастомозированы с бедренными артериями; 2 – анастомоз между аортой и многобраншевым протезом Coselli; 3 – протез правой почечной артерии; 4 – протез верхней брыжеечной артерии; 5 – протез левой почечной артерии; 6 – протез нижней брыжеечной артерии; 7 – аутовенозный шунт левой печеночной артерии от протеза правой почечной артерии

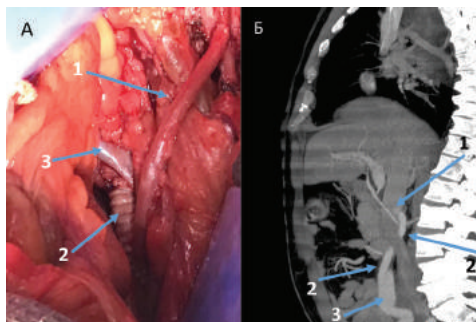
в нижней брыжеечной артерии во всех случаях ее сохраненной проходимости.

В представленной серии операций переключение кровотока в нижней брыжеечной артерии выполнялось несколькими способами.

В 5 случаях нижняя брыжеечная артерия была имплантирована в основную браншу протеза или левую браншу бифуркационного протеза. Прямой анастомоз между браншей многобраншевого протеза и нижней брыжеечной артерией мы применили в 2 наблюдениях. В 1 случае имплантировали нижнюю брыжеечную артерию на площадке в браншу протеза левой почечной артерии.

РИСУНОК 6. Хроническое расслоение торакоабдоминального отдела аорты, 3В тип по De-Bakey. Аутоинозный шунт левой печеночной артерии от протеза правой почечной артерии

FIGURE 6. Chronic aortic dissection in the thoraco-abdominal aorta, DeBakey's type III B. Autovenous shunt of the left hepatic artery from the right renal arterial graft



А. Интраоперационная фотография. 1 – аутоинозный шунт левой печеночной артерии; 2 – протез правой почечной артерии (одна из ветвей многоветвистого протеза); 3 – правая почечная вена.

Б. МСКТ-ангиограмма. 1 – аутоинозный шунт левой печеночной артерии; 2 – протез правой почечной артерии; 3 – основная ветвь многоветвистого протеза Coselli

ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ АНАСТОМОЗОВ С ПОЧЕЧНЫМИ АРТЕРИЯМИ

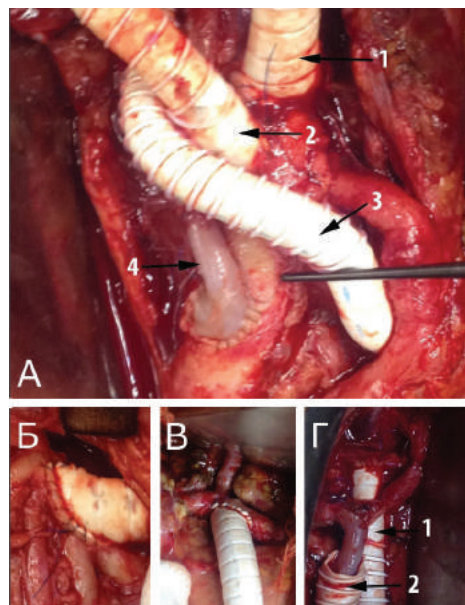
Анастомоз с левой почечной артерией в большинстве случаев формировали по типу «конец в бок», при этом артерию перевязывали проксимальнее сформированного анастомоза.

Правую почечную артерию перед формированием анастомоза с ней выделяли путем мобилизации двенадцатиперстной кишки по Кохеру. Анастомоз формировали в воротах правой почки по типу «конец в бок».

В случаях вариантной анатомии почечных артерий, наличия множественных почечных артерий, у пациентов с добавочными почечными артериями, у больных с единственной почкой протезирование основной почечной артерии осуществляли 8-миллиметровой ветвью

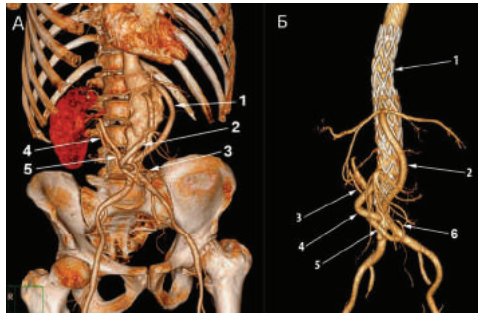
РИСУНОК 7. Аневризма торакоабдоминального отдела (IV типа по Crawford)

FIGURE 7. Thoraco-abdominal aneurysm (Crawford type IV)



Анастомозы линейных протезов с аортой и висцеральными артериями при невозможности применения многоветвистого протеза. Интраоперационные фотографии. **А** – зона проксимальных анастомозов с интактным участком инфраренального отдела аорты и подвздошными артериями. 1 – протез к черевному стволу, 2 – протез к верхней брыжеечной артерии, 3 – протез к основной правой почечной артерии, 4 – аутоинозный протез к добавочной почечной вене. **Б** – дистальный анастомоз с верхней брыжеечной артерией. **В** – дистальный анастомоз с развилкой черевного ствола. **Г** – дистальные анастомозы с почечными артериями справа. 1 – анастомоз с основной почечной артерией; 2 – анастомоз с добавочной почечной артерией

протеза. Кровоток в добавочных почечных артериях при их наличии переключали при помощи аутоинозного шунта. Такой вариант реконструкции почечных артерий был выполнен у пациента с единственной почкой и вариантной анатомией почечных артерий (рис. 7, 8). В дальнейшем пациент перенес эндопротезирование брюшной аорты. После двух этапов

РИСУНОК 8. Аневризма торакоабдоминального отдела (IV типа по Crawford)**FIGURE 8. Thoraco-abdominal aneurysm (Crawford type IV)**

А. МСКТ-ангиограмма после тотального висцерального дебранчинга отдельными линейными протезами. 1 – протез чревного ствола; 2 – протез верхней брыжеечной артерии; 3 – протез основной правой почечной артерии; 4 – аутовенозный шунт добавочной почечной артерии.

Б. МСКТ-ангиограмма после двух этапов гибридного вмешательства. 1 – эндопротез; 2 – протез чревного ствола; 3 – аутовенозный шунт добавочной почечной артерии; 4 – протез верхней брыжеечной артерии; 5 – протез основной правой почечной артерии; 6 – нижняя брыжеечная артерия

РИСУНОК 9. МСКТ-ангиограмма**FIGURE 9. MSCT-angiogram**

Слева: до оперативного вмешательства. **Справа:** после оперативного вмешательства. Тотальный висцеральный дебранчинг по поводу аневризмы торакоабдоминального отдела (IV типа по Crawford). Окклюзия ЧС, ВБА, критические стенозы почечных артерий с обеих сторон.

1 – протез чревного ствола; 2 – протез левой почечной артерии; 3 – протез верхней брыжеечной артерии; 4 – протез правой почечной артерии; 5 – промежуточный анастомоз между бифуркационным протезом Vascutek и многобраншевым протезом Coselli

лечения мы не наблюдали признаков выраженной почечной недостаточности. Уровень мочевины составил 7,91 ммоль/л, креатинина – 138 мкмоль/л.

У одного из наших пациентов, который был госпитализирован по поводу атеросклеротической аневризмы торакоабдоминальной аорты IV типа по Crawford, были диагностированы неконтролируемая вазоренальная гипертензия и симптоматика, характерная для синдрома хронической абдоминальной ишемии. При обследовании выявлены окклюзия всех висцеральных ветвей, критический стеноз правой и левой почечных артерий. В данном случае был произведен тотальный висцеральный дебранчинг. В послеоперационном периоде осложнений не наблюдали (рис. 9).

Суммарно нами выполнены реконструкции 13 почечных артерий (12 почек) и 17

висцеральных артерий, у остальных было выполнено шунтирование.

Послеоперационной летальности после хирургического этапа гибридного лечения пациентов с расслоением и аневризмами грудной и торакоабдоминальной аорты мы не наблюдали. В сроки до 5 лет проходимость артерий после брахиоцефального дебранчинга составила 92,3%. У 1 пациента наблюдался тромбоз левой подключичной артерии после экстраанатомического восходяще-аорто-общесонно-подключичного протезирования, тромбоз произошел асимптомно на 8-е сут после оперативного вмешательства. После тотального висцерального дебранчинга у 1 пациента наблюдали тромбоз почечной артерии (длина почки у пациента не превышала 7 см) и нижней брыжеечной артерии. Тромбозы артерий протекали асимптомно. Показатель отдаленной

проходимости висцеральных и почечных артерий составил 91,6%.

ОБСУЖДЕНИЕ

Данный метод оперативного вмешательства является альтернативой классическим операциям у группы больных высокого риска и позволяет избежать пережатия аорты (stop-flow), не требует применения аппарата искусственного кровообращения, минимизирует время ишемии внутренних органов за счет поэтапного восстановления кровотока по висцеральным и почечным артериям. Однако до настоящего времени не проводилось крупных статистических исследований отдаленных результатов

гибридных вмешательств у больных с грудными и торакоабдоминальными аневризмами аорты, что требует дальнейшего накопления опыта в этой сфере.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Операция дебринга аорты у пациентов, страдающих расслоением и аневризмами грудной и торакоабдоминальной аорты, при учете ряда технических особенностей является достаточно безопасным методом подготовки к завершающему эндоваскулярному этапу лечения – эндопротезированию аорты.



ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- DeBaake M. E., McCollum C. H., Crawford E.S. et al. Dissection and dissecting aneurysms of the aorta: Twenty-year follow-up of five hundred twenty-seven patients treated surgically. *Surgery*. 1982;92:1118-1134.
- Crawford E.S., Svensson L G., Coselli J.S. et al. Aortic dissection and dissecting aortic aneurysms. *Ann Surg*. 1988;208:254-273.
- Pokrovsky A.V. Classification and surgical treatment of dissecting aortic aneurysms. *J Cardiovasc Surg*. 1983;24:89-94.
- Белов Ю.В., Абугов С.А., Чарчян Э.Р. Применение «гибридных» технологий при лечении больных с расслоением всей аорты. *Кардиология и сердечно-сосуд хир*. 2008;1:80-83. [Belov Yu.V., Abugov S.A., Charchyan E.R. The use of «hybrid» techniques for the treatment of patients with aortic dissection in entire aorta. *Kardiologiya i Serdechno-Sosud Khir*. 2008;1:80-83.] (In Russ).
- Белов Ю.В., Степаненко А.Б., Кузнецhevский Ф.В. Непосредственные и отдаленные результаты хирургического лечения аневризм и расслоений восходящего отдела и дуги аорты. *Рос кардиол. журн*. 2004;5. [Belov Yu.V., Stepanenko A.B., Kuznechevsky F.V. Immediate and long-term results of surgical treatment of aneurysms and dissections in the ascending aortic arch. *Ros Cardiol. Journ*. 2004;5.] (In Russ).
- Elefteriades J.A. Natural History of Thoracic Aortic Aneurysms: Indications for Surgery and Surgical versus Nonsurgical Risks. *Annals of Thoracic Surgery*. 2002;74 (5):1877-1880.
- Бокерия Л.А., Гудкова Р.Г. М.: НЦЦСХ, 2012. [Bokeria L.A., Gudkova R.G. M.: Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery, 2012.]
- Holt P.J., Johnson C., Hinchliffe R.J. et al. Outcomes of the endovascular management of aortic arch aneurysm: implications for management of the left subclavian artery. *J Vasc Surg*. 2010;51:1329-1338.
- Quinones-Baldrich W.J., Panetta T.F., Vescera C.L. et al. Repair of type IV thoracoabdominal aneurysm with a combined endovascular and surgical approach. *J Vasc Surg*. 1999;30:3:555-560.
- Rango P. et al. Systematic review of clinical outcomes in hybrid procedures for aortic arch dissections and other arch diseases. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012;144 (6):1286-1300.
- Jakob H., Tsagakis K., Pacini D. et al. The International E-vita Open Registry: data sets of 274 patients. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2011;52:717-723.
- Nishi H., Mitsuno M., Tanaka H. et al. Spinal cord injury in patients undergoing total arch replacement: a cautionary note for use of the long elephant technique. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;142:1084-1089.
- Sun L., Qi R., Zhu J., Liu Y. et al. Total arch replacement combined with stented elephant trunk implantation: a new «standard» therapy for type a dissection involving repair of the aortic arch? *Circulation*. 2011;123:971-978.

14. Borst H.G., Walterbusch G., Schaps D. Extensive aortic replacement using «elephant trunk» prosthesis. *Thorac Cardiovasc Surg.* 1983;31:37-40.
15. Kawaharada N., Kurimoto Y., Ito T. et al. Hybrid treatment for aortic arch and proximal descending thoracic aneurysm: experience with stent grafting for second-stage elephant trunk repair. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2009;36:956-961.
16. Lima B., Roselli E.E., Soltesz E.G. et al. Modified and «reverse» frozen elephant trunk repairs for extensive disease and complications after stent grafting. *Ann Thorac Surg.* 2012;93:103-109.
17. Shahverdyan R. et al. Triple-barrel Graft as a Novel Strategy to Preserve Supra-aortic Branches in Arch-TEVAR Procedures: Clinical Study and Systematic Review. *Eur J Vasc and Endovasc Surg.* 2013;45 (1):28-35.
18. Coselli J.S., Bozinovski J., LeMaire S.A. Open surgical repair of 2286 thoracoabdominal aortic aneurysms. *Ann Thorac Surg.* 2007;83:862-864.
19. Rigberg D. et al. Thirty-day mortality statistics underestimate the risk of repair of thoracoabdominal aortic aneurysms: A statewide experience. *J Vasc Surg.* 2006;43 (2):217-222.
20. Moulakakis K.G., Mylonas S.N., Avgerinos E. et al. Hybrid open endovascular technique for aortic thoracoabdominal pathology. *Circulation.* 2011;124:2670.
21. Mitchell R.S., Ishimaru S., Ehrlich M.P. et al. First international summit on thoracic aortic endografting: roundtable on thoracic aortic dissection as an indication for endografting. *J Endovasc Ther.* 2002;9: II98-1105.

Поступила / Received 18.04.2019

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ КАРДИАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ РИСКА У ПАЦИЕНТОВ С АНЕВРИЗМОЙ БРЮШНОЙ АОРТЫ

В.С. Аракелян¹, А.К. Жане², Н.А. Гидаспов¹, П.П. Куличков¹, Н.В. Бортникова¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 119049, Россия, г. Москва, Ленинский пр-т, д. 8, корп. 4

² 000 «Современный медицинский центр им. Х.М. Совмена»: 385123, Россия, Республика Адыгея, аул Афиписп, ул. Киримизе Жане, д. 5

Информация об авторах:

Аракелян Валерий Сергеевич – д.м.н., профессор, заведующий отделением 000 «Современный медицинский центр им. Х.М. Совмена»; тел.: +7 (917) 580-0808; orcid.org/0000-0002-0284-6793

Жане Аскер Керимович – к.м.н., генеральный директор 000 «Современный медицинский центр им. Х.М. Совмена»; orcid.org/0000-0002-2830-2989

Гидаспов Никита Андреевич – к.м.н., научный сотрудник 000 «Современный медицинский центр им. Х.М. Совмена»; тел.: +7 (977) 806-60-80; orcid.org/0000-0002-1624-0733

Куличков Павел Павлович – аспирант Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (916) 030-71-99; e-mail: paveloap@yandex.ru; orcid.org/0000-0002-6332-581X

Бортникова Наталья Владимировна – к.м.н., младший научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (916) 955-99-04; orcid.org/0000-0003-1254-2889

Резюме

Введение. Согласно данным литературы, от 27 до 65% пациентов с аневризмой брюшной аорты также страдают ишемической болезнью сердца (ИБС). Смертность от ИБС после оперативного лечения по поводу аневризмы брюшной аорты, по некоторым данным, превышает 20%.

Цель: улучшение результатов лечения пациентов с сочетанным поражением коронарных артерий и аневризмой брюшной аорты.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ историй болезни 100 пациентов, госпитализированных в ОАП НМИЦССХ им. А.Н. Бакулева с диагнозом «аневризма брюшной аорты» для обследования. Из всех пациентов у 37% диагностированы значимые поражения коронарных артерий. Средний показатель фракции выброса составил $58,2 \pm 5,4\%$, у 13% по данным исследования диагностированы значимые нарушения локальной сократимости миокарда. 16% пациентов ранее перенесли инфаркт миокарда, у 7% отмечена постоянная форма фибрилляции предсердий. 4% пациентов предъявляли жалобы на загрудинные боли при физической нагрузке. Артериальная гипертензия присутствовала у 100% пациентов, средний показатель максимального систолического артериального давления составил $176 \pm 24,5$ мм рт. ст.

Результаты. Госпитальная летальность составила 2% (все пациенты, не имеющие значимой коронарной патологии, ранее не оперированы на коронарных артериях). Значимых осложнений (кардиальных, неврологических, респираторных) в раннем послеоперационном периоде не отмечалось. Средняя длительность пребывания в стационаре составила $9,8 \pm 1,99$ койко-дня. **Выводы.** Определение кардиального статуса перед оперативным вмешательством по поводу аневризмы брюшной аорты – важнейший момент стратификации риска развития периоперационных осложнений. Выполнение коронарографии у пациентов с аневризмой брюшного отдела аорты является обязательным пунктом диагностики, позволяющим выявить кардиальные факторы риска.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, аневризма брюшной аорты, факторы риска, хирургическое лечение

Для цитирования: Аракелян В.С., Жане А.К., Гидаспов Н.А., Куличков П.П., Бортникова Н.В. Распространенность кардиальных факторов риска у пациентов с аневризмой брюшной аорты. *Атеротромбоз*. 2019;1:138-147. DOI: <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2019-1-138-147>

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

PREVALENCE OF CARDIAC RISK FACTORS IN PATIENTS WITH ABDOMINAL AORTIC ANEURYSM

Valeriy S. Arakelyan¹, Asker R. Jane², Nikita A. Gidaspov¹, Pavel P. Kulichkov¹, Natalya V. Bortnikova¹

¹ Federal State Budgetary Institution «Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery» of the Ministry of Health of the Russian Federation: 119049, Russia, Moscow, Leninsky Prospect, 8, Bldg. 4

² H.M. Sovmen Modern Medical Center LLC: Russia, Republic of Adygea, aul Afipsip, Kirimize Zhane St., 5

Author credentials:

Arakelyan Valeriy Sergeevich – Dr. of Med. (Sci.), Professor, Head of Department, H.M. Sovmen Modern Medical Center LLC; Tel.: +7 (917) 580-0808; orcid.org/0000-0002-0284-6793

Zhane Asker Kerimovich – Cand. of Sci. (Med.), General Director H.M. Sovmen Modern Medical Center LLC; orcid.org/0000-0002-2830-2989
Gidaspov Nikita Andreevich – Cand. of Sci. (Med.), Researcher, H.M. Sovmen Modern Medical Center LLC; orcid.org/0000-0002-1624-0733.
 Tel.: 8-977-806-6080

Kulichkov Pavel Pavlovich – Cand. of Sci. (Med.), Researcher, H.M. Sovmen Modern Medical Center LLC; Tel.: +7 (977) 806-60-80; orcid.org/0000-0002-1624-0733

Bortnikova Natalya Vladimirovna – Cand. of Sci. (Med.), Junior Researcher, Federal State Budgetary Institution «Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; Tel.: +7 (916) 955-99-04; orcid.org/0000-0003-1254-2889

Abstract

Introduction. According to the literature, 27 to 65% of patients with abdominal aortic aneurysm also suffer from coronary heart disease. Mortality from coronary heart disease after surgical treatment for abdominal aortic aneurysm according to some data exceeds 20%.

Objective: improvement of results of treatment of patients with combined lesions of coronary arteries and aneurysm of the abdominal aorta

Subjects and method. A retrospective analysis of case histories of 100 patients hospitalized in our clinic diagnosed with «abdominal aortic aneurysm» for examination. Of all patients, 37% were diagnosed with significant coronary artery lesions. The average ejection fraction was $58.2 \pm 5.4\%$, 13% of the study diagnosed significant violations of local myocardial contractility. 16% of patients had previous myocardial infarction, 7% – a permanent form of atrial fibrillation. 4% of patients complained of chest pain during exercise. Hypertension was present in 100% of patients, the average maximum systolic blood pressure was 176 ± 24.5 mmHg.

Results. Hospital mortality was 2% (all patients were non-operated on coronary arteries and had no significant coronary pathology). There were no significant complications (cardiac, neurological, respiratory) in the early postoperative period. The average length of hospital stay was 9.8 ± 1.99 bed days.

Conclusions. Determination of cardiac status before surgery for abdominal aortic aneurysm is the most important moment of stratification of the risk of perioperative complications. Coronary angiography in patients with abdominal aortic aneurysm is a mandatory point of diagnosis, allowing to identify cardiac risk factors.

Keywords: coronary heart disease, abdominal aortic aneurysm, risk factors, surgical treatment

For citing: Arakelyan V.S., Jane A.R., Gidaspov N.A., Kulichkov P.P., Bortnikova N.V. Prevalence of cardiac risk factors in patients with abdominal aortic aneurysm. *Atherothrombosis*. 2019;1:138-147. DOI: <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2019-1-139-147>

Conflict of interest: The author declare no conflict of interest

ВВЕДЕНИЕ

Аневризма брюшной аорты представляет собой социально значимую патологию, поскольку, по разным данным, встречается у мужчин с частотой до 12,5%, у женщин – до 5,2%. По данным литературы, до 1% смертей мужчин

старше 65 лет связаны с наличием аневризмы брюшной аорты, при ее разрыве смертность достигает 80% [1]. По данным некоторых исследователей, до 80% пациентов с аневризмой брюшной аорты имеют доказанные ангиографически признаки атеросклероза коронарных

артерий [2]. В свою очередь, основной причиной смерти после хирургического лечения пациентов с аневризмой брюшной аорты является ишемическая болезнь сердца (ИБС). По данным литературы, ИБС стала причиной смерти в 27,2% случаев после эндоваскулярного пособия и в 22,5% случаев – после открытого хирургического вмешательства среди всех летальных исходов [3]. По мнению ряда авторов, риск развития инфаркта миокарда после хирургического вмешательства по поводу аневризмы брюшной аорты в 4 раза выше у пациентов с ИБС [4].

Что касается распространения ИБС, то большинство авторов указывают данные N.R. Hertz et al., проведших анализ обследования 1000 пациентов с ИБС и атеросклеротическим поражением аорты и периферических артерий. Согласно результатам исследования ИБС встречается у 44% пациентов с аневризмой брюшной аорты, у 30% выполняется реваскуляризация миокарда [5]. Согласно другим источникам распространенность ИБС у данной группы пациентов варьирует от 27 до 65% [6, 7]. Кроме того, многие авторы указывают на большую распространенность ИБС у пациентов с аневризмой брюшной аорты, чем в общей популяции, в т. ч. вследствие влияния общих факторов риска, таких как курение, артериальная гипертензия (АГ), гиперхолестеринемия, мужской пол, возраст старше 65 лет [8]. В свою очередь, распространенность аневризмы брюшной аорты у пациентов с ИБС, по данным ряда исследователей, составляет 8,4% [9]. Ряд авторов предполагают генетическую обусловленность сочетанного поражения коронарных артерий и аневризмы брюшной аорты [10].

Во время пережатия аорты увеличивается постнагрузка на миокард левого желудочка, что, собственно, и обуславливает прогрессирование ишемии миокарда у пациентов с поражением коронарных артерий [11]. Как сообщают некоторые авторы, несмотря на перенесенную реваскуляризацию миокарда с полным

восстановлением систолической функции левого желудочка, при возрастании постнагрузки может возникать диастолическая дисфункция с развитием легочной гипертензии и, как следствие, отек легких [12]. В литературе также имеются данные об увеличении преднагрузки на миокард во время пережатия аорты у пациентов с ИБС. В частности, отмечено достоверное увеличение таких показателей, как центральное венозное давление, давление заклинивания легочных капилляров [13].

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Мы провели ретроспективный анализ историй болезни 100 пациентов, госпитализированных в отделение хирургии артериальной

РИСУНОК 1. Коронарограмма пациента 69 лет с аневризмой инфраренального отдела аорты
FIGURE 1. Coronarogram of a 69-year-old patient with an infrarenal aortic aneurysm



Стрелкой указан локальный стеноз ПМЖВ ЛКА. Пациенту выполнено стентирование ПМЖВ ЛКА первым этапом

патологии НМИЦССХ им. А.Н. Бакулева с основным диагнозом «аневризма брюшной аорты» для обследования, ранее не переносивших оперативное вмешательство на коронарных артериях. Средний возраст пациентов составил $66 \pm 6,9$ года, из них возраст старше 70 лет имели 34%. Абсолютное большинство – лица мужского пола (93%).

Результаты обследования

Всем пациентам с целью исключения кардиальных факторов риска на диагностическом этапе выполнялась селективная коронарография (рис. 1).

Из всех пациентов признаки атеросклеротического поражения коронарных артерий по данным коронарографии диагностированы у 76% больных, у 37% диагностированы значимые поражения (стенозы более 70%) одной или более коронарных артерий (табл. 1, 2).

Также обязательным методом исследования являлась эхокардиография. Средний показатель

фракции выброса (ФВ) составил $58,2 \pm 5,4\%$ (95% CI 57,1117369–59,2882631), из всех пациентов у 13% по данным исследования диагностированы значимые нарушения локальной сократимости миокарда. ФВ 50% и менее наблюдалась в 8% случаев. При этом отмечалась слабая прямая корреляционная связь между поражением ствола левой коронарной артерии (ЛКА) ($R = 0,352$, $p = 0,000$), передней межжелудочковой ветви (ПМЖВ) ($R = 0,280$, $p = 0,005$) и огибающей ветви (ОВ) ($R = 0,324$, $p = 0,001$) ЛКА, правой коронарной артерии (ПКА) ($R = 0,292$, $p = 0,003$) и наличием гипокинеза или акинеза по данным эхокардиографии. 16% пациентов ранее перенесли инфаркт миокарда (ИМ), у 7% – постоянная форма фибрилляции предсердий (ФП). 4% пациентов предъявляли жалобы на загрудинные боли при физической нагрузке. АГ присутствовала у 100% пациентов, средний показатель максимального систолического артериального давления составил $176 \pm 24,5$ мм рт. ст. (95% CI 171,074846–180,844346). Также следует отметить

ТАБЛИЦА 1. Частота встречаемости поражения и степень поражения коронарных артерий
TABLE 1. Prevalence of coronary arteries lesion and degrees of coronary arterial lesions

	% ВСТРЕЧАЕМОСТИ	СР. ЗНАЧЕНИЕ	95% ДОВЕРИТ. ИНТЕРВАЛ		MEDIANA	MIN	MAX	НИЖНИЙ КВАНТИЛЬ	ВЕРХНИЙ КВАНТИЛЬ	СТАНДАРТНОЕ ОТКЛОНЕНИЕ	СТАНДАРТНАЯ ОШИБКА
			ОТ	ДО							
Ствол ЛКА	18,0	50,3	42,967559	57,5879965	47,5	30	80	40,0	60,0	14,7	3,5
ПМЖВ	64,0	63,5	58,9676725	68,0635775	60	35	100	50,0	75,0	18,2	2,3
ОВ	41,0	60,5	54,501006	66,4746037	55	30	100	50,0	75,0	19,0	3,0
ВТК	22,0	64,5	56,4531973	72,6377118	62,5	30	100	50,0	80,0	18,3	3,9
ИнМ	5,0	75,0	53,0502742	96,9497258	80	50	95	65,0	85,0	17,7	7,9
ДВ	33,0	67,4	61,0608134	73,7876715	70	40	95	50,0	75,0	17,9	3,1
ПКА	54,0	68,3	61,9102261	74,7564406	70	30	100	50,0	95,0	23,5	3,2
ЗБВ	11,0	69,1	54,8540876	83,3277306	75	35	95	45,0	85,0	21,2	6,4

ЛКА – левая коронарная артерия, ПМЖВ – передняя межжелудочковая ветвь ЛКА, ОВ – огибающая ветвь ЛКА, ВТК – ветвь тупого края, ИнМ – артерия *intermedia*, ДВ – диагональная ветвь ЛКА, ПКА – правая коронарная артерия, ЗБВ – заднебоковая ветвь

ТАБЛИЦА 2. Поражение коронарных артерий в зависимости от пола и возраста пациентов
TABLE 2. Coronary artery lesions depending on the patient's sex and age

АРТЕРИЯ	МУЖЧИНЫ, % СТЕНОЗА	ЖЕНЩИНЫ, % СТЕНОЗА	P	>70 ЛЕТ	<70 ЛЕТ	P
Ствол ЛКА	50,00	55,00	0,7518	50,00	51,00	0,9017
ПМЖВ	63,97	59,17	0,5431	63,93	62,73	0,8043
ОВ	60,13	75,00	0,4455	60,71	60,00	0,9123
ВТК	64,55	-	-	63,21	66,88	0,6619
ИнМ	75,00	-	-	75,00	-	-
ДВ	67,10	72,50	0,6866	69,29	64,17	0,4393
ПКА	68,65	60,00	0,6145	71,11	62,78	0,2232
ЗБВ	69,09	-	-	60,71	83,75	0,0807

ЛКА – левая коронарная артерия, ПМЖВ – передняя межжелудочковая ветвь ЛКА, ОВ – огибающая ветвь ЛКА, ВТК – ветвь тупого края, ИнМ – артерия *intermedia*, ДВ – диагональная ветвь ЛКА, ПКА – правая коронарная артерия, ЗБВ – заднебоковая ветвь

ТАБЛИЦА 3. Кардиальные и другие факторы риска
TABLE 3. Cardiac and other risk factors

КРИТЕРИЙ	МУЖЧИНЫ	ЖЕНЩИНЫ	P
Возраст	65,75 ± 6,84 года	69,86 ± 7,69 года	0,1322
АГ	175,43 ± 24,83 мм рт. ст.	182,86 ± 19,76 мм рт. ст.	0,4424
ФВ	58,29 ± 5,47%	57,00 ± 5,97%	0,5510
ИМ в анамнезе	15,1%	28,6%	-
Фибрилляция предсердий	6,5%	14,3%	-
Стенокардия напряжения	4,3%	-	-
ОНМК	8,6%	14,3%	-
Сахарный диабет	5,4%	14,3%	-

наличие сахарного диабета 2 типа у 6% пациентов и острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) в анамнезе у 9% пациентов.

Что касается основного заболевания, то у всех пациентов по данным компьютерной томографической ангиографии

диагностирована аневризма брюшного отдела аорты (субренальной и инфраренальной локализаций) (рис. 2). Следует отметить, что у 58% пациентов аневризма брюшной аорты выявлена случайно при обследовании по поводу другого заболевания (мочекаменная болезнь, патология органов пищеварения, заболевания позвоночника). Дополнительным методом исследования была ультразвуковая доплерография артерий нижних конечностей (определение индексов лодыжечного давления согласно Национальным рекомендациям с целью определения показаний к реконструкции подвздошного сегмента в случае его стенотического поражения).

В среднем максимальный диаметр аневризмы составил $60,8 \pm 16,8$ мм (95% CI 57,4665012–64,1334988), в 28% случаев аневризма распространялась на подвздошный сегмент (средний диаметр общих подвздошных артерий составил $37,2 \pm 18,1$ мм, 95% CI 30,2991636–44,045664), у 15% пациентов аневризма брюшной аорты сочеталась с окклюзионным поражением артерий подвздошного сегмента (табл. 4).

РИСУНОК 2. Компьютерная томографическая ангиография у пациента 71 года. 3D-реконструкция
FIGURE 2. Computed tomographic angiography of a 71-year-old patient. 3D reconstruction



Субрентальная аневризма аорты, аневризмы обеих общих подвздошных артерий. Пациенту выполнена операция – резекция аневризмы брюшной аорты и обеих общих подвздошных артерий с аорто-подвздошным бифуркационным протезированием через 2,5 месяца после аортокоронарного шунтирования

Реваскуляризация миокарда

В результате комплекса диагностических мероприятий у 27% пациентов определены показания к первоэтапной реваскуляризации миокарда, из них у 6 пациентов диагностированы локальные критические стенозы, в связи с чем было рекомендовано стентирование коронарных артерий, 21 пациенту рекомендовано аортокоронарное шунтирование (АКШ). Из *таблицы 5* можно сделать вывод о более высоком риске развития ИМ среди нашей выборки у пациентов со значимым поражением ПМЖВ ЛКА (OR 4,76, 95% CI 1,02–22,3, $p = 0,005$).

При анализе корреляции между наличием поражения той или иной коронарной артерии и выполненным АКШ в нашем исследовании отмечается прямая зависимость между значимым поражением ствола ЛКА ($R = 0,479$, $p = 0,000$), ПМЖВ ($R = 0,492$, $p = 0,000$) и ОВ ($R = 0,505$, $p = 0,000$) ЛКА, а также ПКА ($R = 0,544$, $p = 0,000$) и необходимостью первоэтапной реваскуляризации миокарда (*рис. 3*).

В среднем на «коронарном этапе» пациентам (21%) наложено $2,62 \pm 0,8$ коронарных шунта (95% CI 2,2527308–2,98536443) (*рис. 4, 5*).

Хирургическое лечение аневризмы брюшной аорты

Средний интервал между этапами лечения составил $3,61 \pm 2,8$ мес. (95% CI 2,49014141–4,74062782). На дооперационном этапе пациентам, перенесшим стентирование коронарных артерий или АКШ, назначалась

ТАБЛИЦА 4. Степень поражения аорто-подвздошного сегмента в зависимости от пола и возраста пациентов
TABLE 4. The degree of aorto-iliac segment lesion depending on the patient's sex and age

	МУЖЧИНЫ	ЖЕНЩИНЫ	P	>70 ЛЕТ	<70 ЛЕТ	P
max D Ao	61,19	55,57	0,3959	57,05	68,09	0,0015
max D ОПА	37,43	30,00	0,6939	38,25	34,78	0,6407
Синдром Лериша	15,1%	14,3%	-	15,2%	14,7%	-

ТАБЛИЦА 5. Факторы риска развития инфаркта миокарда
TABLE 5. Risk factors for myocardial infarction

	% СРЕДИ ПЕРЕНЕСШИХ ИМ	P	ОТНОШЕНИЕ ШАНСОВ (OR)	95% ДОВЕРИТ. ИНТЕРВАЛ		
				ОТ	ДО	
Мужской пол	87,5	0,451	0,44	0,08	2,51	
Синдром Лериша	25,0	0,300	2,21	0,60	8,09	
ОНМК	6,3	0,633	0,63	0,07	5,44	
Сахарный диабет	6,3	0,964	1,05	0,11	9,67	
Фибрилляция предсердий	6,3	0,893	0,87	0,10	7,73	
Стенокардия напряжения	12,5	0,233	5,86	0,76	45,06	
Стеноз/окклюзия...	Ствол ЛКА	31,3	0,200	2,48	0,74	8,34
	ПМЖВ***	87,5	0,005	4,76	1,02	22,30
	ОВ	56,3	0,181	2,09	0,71	6,16
	ВТК	25,0	0,761	1,22	0,35	4,25
	ИНМ	6,3	0,818	1,33	0,14	12,77
	ДВ	43,8	0,341	1,74	0,58	5,16
	ПКА	62,5	0,447	1,52	0,50	4,55
	ЗБВ	18,8	0,371	2,19	0,51	9,36

*** передняя межжелудочковая ветвь (ПМЖВ)

РИСУНОК 3. Распространенность поражения коронарных артерий и выполнения реваскуляризации миокарда у больных с аневризмой брюшной аорты
FIGURE 3. Prevalence of coronary artery disease and myocardial revascularization procedure in patients with abdominal aortic aneurysm



РИСУНОК 4. Средние показатели фракции выброса у пациентов до и после реваскуляризации миокарда
FIGURE 4. Average ejection fraction in patients before and after myocardial revascularization

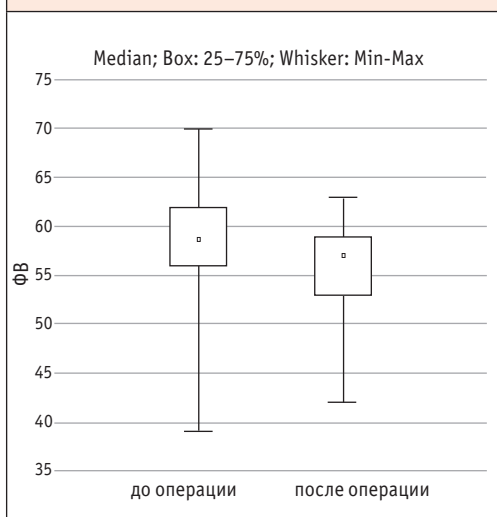
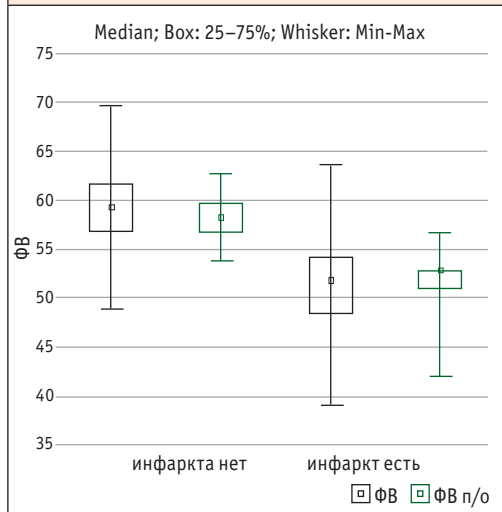


РИСУНОК 5. Средние показатели фракции выброса у пациентов до и после реваскуляризации миокарда в зависимости от наличия в анамнезе инфаркта миокарда
FIGURE 5. Average ejection fraction in patients before and after myocardial revascularization depending on a history of myocardial infarction



антикоагулянтная терапия гепарином под контролем АЧТВ и отменялся прием дезагрегантов с целью предотвращения геморрагических осложнений.

Всем пациентам по поводу аневризмы брюшной аорты выполнены открытые хирургические вмешательства. В 48% случаев выполнено линейное протезирование брюшной аорты, в 18% – бифуркационное аорто-подвздошное, в 34% – бифуркационное аорто-бедренное протезирование. У пациентов, перенесших ранее АКШ или стентирование коронарных артерий (27%), в качестве дополнительного анестезиологического пособия использовалась эпидуральная анальгезия.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Госпитальная летальность составила 2% (все пациенты – неоперированные на коронарных артериях и не имеющие значимой коронарной

патологии, причина летального исхода в первом случае – гипокоагуляционное кровотечение, во втором – полиорганная недостаточность на фоне тяжелого атеросклеротического поражения аорты, висцеральных и почечных артерий, артерий подвздошного сегмента). Значимых осложнений (кардиальных, неврологических, респираторных) в раннем послеоперационном периоде у выживших пациентов не отмечалось. Средняя длительность пребывания в стационаре составила $9,8 \pm 1,99$ койко-дня.

ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно литературным источникам, мнения авторов в отношении стратегии лечения пациентов с сочетанным поражением коронарного русла и аневризмой брюшной аорты различны, зачастую диаметрально противоположны. Ряд авторов склоняются к необходимости первоэтапной реваскуляризации миокарда, другие не видят преимуществ реваскуляризации миокарда перед оптимальной медикаментозной терапией в качестве подготовки пациента к хирургическому вмешательству по поводу аневризмы брюшной аорты [3]. В отечественной литературе имеется описание результатов анализа 2 групп пациентов (всего 181 пациент) с аневризмой брюшной аорты. 90% пациентов 1-й группы на дооперационном этапе выполнялась коронарография, из них по показаниям 28% выполнялось первым этапом АКШ, во 2-й группе оперативному лечению не предшествовал анализ кардиальных факторов риска, проведена только медикаментозная подготовка. ИМ в послеоперационном периоде наблюдали у 6,3% пациентов 2-й группы, у пациентов 1-й группы кардиальных осложнений не отмечено [14].

«Традиционным» подходом к лечению пациентов с поражением коронарных артерий и аневризмой брюшной аорты считается первоэтапное АКШ, вторым этапом через 2–6 мес. выполняется хирургическое вмешательство по поводу аневризмы [15]. Согласно другому

мнению интервал между «коронарным» и «аортальным» этапами должен составлять 2–4 нед. [16, 17]. Ряд авторов рекомендуют проводить операции АКШ на работающем сердце, поскольку имеется прямая зависимость между проведенным искусственным кровообращением и риском увеличения размеров или разрыва аневризмы [11].

Некоторые авторы указывают на риски этапного лечения пациентов, в частности на необходимость двойного анестезиологического пособия, и предлагают одномоментное вмешательство на коронарных артериях и брюшной аорте. В качестве плюсов сочетанного вмешательства также указывают и экономическую выгоду, поскольку пациент проходит один этап реабилитации [18]. Также существует мнение о необходимости одномоментного вмешательства у пациентов с аневризмами больших размеров или протекающих симптомно [16].

Другим возможным подходом к лечению таких пациентов является одномоментное АКШ на работающем сердце и эндопротезирование брюшной аорты [11].

У пациентов высокого хирургического риска альтернативным методом лечения может быть

сочетание стентирования коронарных артерий и эндопротезирования брюшной аорты [4].

В литературе встречаются также описания нестандартных подходов к решению проблемы. В частности, O. Güler O. et al. в 2013 г. описали случай одномоментного протезирования брюшной аорты лапаротомным доступом и трансдиафрагмальным шунтированием ПКА на работающем сердце с использованием правой желудочной артерии в качестве кондуита [19].

ВЫВОДЫ

Определение кардиального статуса перед оперативным вмешательством по поводу аневризмы брюшной аорты – важнейший момент стратификации риска развития периоперационных осложнений. Выполнение коронарографии у пациентов с аневризмой брюшного отдела аорты является обязательным пунктом диагностики, позволяющим выявить кардиальные факторы риска. Первоэтапная реваскуляризация миокарда у пациентов с поражением коронарных артерий в большинстве случаев позволяет предотвратить развитие кардиальных осложнений во время оперативного вмешательства на брюшной аорте.



ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Altobelli E., Rapacchietta L., Profeta V.F., Fagnano R. Risk Factors for Abdominal Aortic Aneurysm in Population-Based Studies: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2018 Dec 10;15 (12). pii: E2805. doi: 10.3390/ijerph15122805.
2. Sprung J., Abdelmalak B., Gottlieb A. et al. Analysis of risk factors for myocardial infarction and cardiac mortality after major vascular surgery. *Anesthesiology*. 2000;93 (1):129–40.
3. Han S.R., Kim Y.W., Heo S.H., Woo S.Y. et al. Frequency of concomitant ischemic heart disease and risk factor analysis for an early postoperative myocardial infarction after elective abdominal aortic aneurysm repair. *Ann Surg Treat Res*. 2016 Mar;90 (3):171–8. doi: 10.4174/astr.2016.90.3.171. Epub 2016 Feb 26.
4. Pecoraro F., Wilhelm M., Kaufmann A.R., Bettex D. et al. Early endovascular aneurysm repair after percutaneous coronary interventions. *J Vasc Surg*. 2015 May;61 (5):1146–50. doi: 10.1016/j.jvs.2014.12.044. Epub 2015 Feb 2.
5. Hertzner N.R., Beven E.G., Young J.R., O'Hara P.J. et al. Coronary artery disease in peripheral vascular patients. A classification of 1000 coronary angiograms and results of surgical management. *Ann Surg*. 1984;199:223–233.
6. Sun T., Cheng Y.T., Zhang H.J., Chen S.H. et al. Severe coronary artery disease in Chinese patients with abdominal aortic aneurysm: prevalence and impact on operative mortality. *Chin Med J (Engl)*.

- 2012;125:1030–1034.
7. Takahashi J., Okude J., Gohda T., Murakami T. et al. Coronary artery bypass surgery in patients with abdominal aortic aneurysm: detection and treatment of concomitant coronary artery disease. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2002;8:213–219.
 8. Lee S.H., Chang S.A., Jang S.Y., Lee S.C. et al. Screening for abdominal aortic aneurysm during transthoracic echocardiography in patients with significant coronary artery disease. *Yonsei Med J.* 2015 Jan;56 (1):38–44. doi: 10.3349/ymj.2015.56.1.38.
 9. Elkalioubie A., Haulon S., Duhamel A., Rosa M. et al. Meta-Analysis of Abdominal Aortic Aneurysm in Patients With Coronary Artery Disease. *Am J Cardiol.* 2015 Nov 1;116 (9):1451–6. doi: 10.1016/j.amjcard.2015.07.074. Epub 2015 Aug 14.
 10. Bown M.J., Braund P.S., Thompson J., London N.J. et al. Association between the coronary artery disease risk locus on chromosome 9p21.3 and abdominal aortic aneurysm. *Circ Cardiovasc Genet.* 2008 Oct;1 (1):39–42. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.108.789727.
 11. Kim S.M., Cho J.Y., Kim J.H., Park K.H. et al. Successful endovascular aneurysm repair for abdominal aortic aneurysm in a patient with severe coronary artery disease undergoing off-pump coronary artery bypass grafting. *Chonnam Med J.* 2014 Apr;50 (1):31–6. doi: 10.4068/cmj.2014.50.1.31. Epub 2014 Apr 22.
 12. Tobaru S., Noguchi N., Nakamura S., Kakinohana M. A Case of Acute Pulmonary Edema after Open Abdominal Aortic Aneurysm Repair. *Masui.* 2016 Dec;65 (12):1240–1244.
 13. Attia R.R., Murphy J.D., Snider M., Lappas D.G., Darling R.C., Lowenstein E. Myocardial ischemia due to infrarenal aortic cross-clamping during aortic surgery in patients with severe coronary artery disease. *Circulation.* 1976 Jun;53 (6):961–965.
 14. Sumin A.N., Korok E.V., Panfilov S.D., Evdokimov D.O. et al. Myocardial revascularization before abdominal aortic surgery in patients with ischemic heart disease. *Kardiologiia.* 2013;53 (4):62–8.
 15. Williams A.M., Watson J., Mansour M.A., Sugiyama G.T. Combined Coronary Artery Bypass Grafting and Abdominal Aortic Aneurysm Repair: Presentation of 3 Cases and a Review of the Literature. *Ann Vasc Surg.* 2016 Jan; 30:321–30. doi: 10.1016/j.avsg.2015.06.072. Epub 2015 Aug 6.
 16. Wolff T., Baykut D., Zerkowski H.R., Stierli P. et al. Combined abdominal aortic aneurysm repair and coronary artery bypass: presentation of 13 cases and review of the literature. *Ann Vasc Surg.* 2006;20:23–29.
 17. Paty P.S., Darling R.C. 3rd, Chang B.B., Lloyd W.E. et al. Repair of large abdominal aortic aneurysm should be performed early after coronary artery bypass surgery. *J Vasc Surg.* 2000 Feb;31 (2):253–9.
 18. Morimoto K., Taniguchi I., Miyasaka S., Suda T. et al. Combined coronary artery bypass grafting on the beating heart and abdominal aortic aneurysm repair. *Circ J.* 2002;66:755–757.
 19. Güreş O., Haberal I., Özsoy D. Combined transdiaphragmatic off-pump and minimally invasive coronary artery bypass with right gastroepiploic artery and abdominal aortic aneurysm repair. *Am J Case Rep.* 2013 Aug 28;14:333–6. doi: 10.12659/AJCR.889317. eCollection 2013.

Поступила / Received 30.04.2019

DOI: <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2019-1-148-158>

ПРАСУГРЕЛ: ВОПРОСЫ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

О.О. Шахматова, Е.П. Панченко

Научно-исследовательский институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Информация об авторе

Шахматова Ольга Олеговна – к.м.н., научный сотрудник отдела клинических проблем атеротромбоза Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 414-67-80; e-mail: olga.shahmatova@gmail.com

Панченко Elizaveta Павловна – д.м.н., профессор, руководитель отдела клинических проблем атеротромбоза Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (495) 150-44-19; e-mail: lizapanchenko@mail.ru

Для цитирования: Шахматова О.О., Панченко Е.П. Прасугрел: вопросы практикующих врачей. *Атеротромбоз*. 2019;1:148-158. DOI: <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2019-1-148-158>

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

PRASUGREL: FREQUENTLY ASKED QUESTIONS FROM PRACTITIONERS

Olga O. Shakhmatova, Elizaveta P. Panchenko

A. L. Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Cardiology» of the Ministry of Health of the Russian Federation

Author credentials

Shakhmatova Olga Olegovna – Cand. of Sci. (Med), Researcher, Department of Clinical Problems in Atherothrombosis, Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Cardiology» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Tel.: (495) 414-67-80; e-mail: olga.shahmatova@gmail.com

Panchenko Elizaveta Pavlovna – Dr. of Sci. (Med), Professor, Head of Department of Clinical Problems in Atherothrombosis, Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Cardiology» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Tel.: +7 (495) 150-44-19; e-mail: lizapanchenko@mail.ru

For citing: O.O. Shakhmatova, E.P. Panchenko. Prasugrel: frequently asked questions from practitioners. *Atherothrombosis*. 2019;1:148-158. DOI: <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2019-1-148-158>

Conflict of interest: The author declare no conflict of inter

В 2018 г. в РФ был зарегистрирован прасугрел – мощный ингибитор рецепторов P2Y₁₂ тромбоцитов, используемый у пациентов с ОКС. Ниже мы освещаем некоторые из вопросов применения прасугрела, представляющих интерес для практикующих кардиологов.

1. Для каких пациентов прасугрел является препаратом выбора?

Прасугрел (как и тикагрелор) является препаратом первой линии в лечении пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС), которым проводится чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) [1–3]. При ОКС с подъемом

сегмента ST прасугрел может назначаться в т. ч. пациентам, которым уже проведен тромболизис, но планируется выполнение отсроченного ЧКВ. У пациентов с ОКС без подъема сегмента ST прасугрел не назначают до того момента, пока не будут подтверждены показания к ЧКВ по данным коронароангиографии (КАГ).

Соответственно, перед КАГ прасугрел можно назначать только пациентам с ОКС с подъемом сегмента ST. Для пациентов с ОКС без подъема сегмента ST действует еще одно ограничение: прасугрел можно назначать только тем больным, которые в данный момент не получают иные ингибиторы рецепторов P2Y₁₂.

Наилучшие результаты лечения прасугрелом следует ожидать у пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST, а также у больных младше 60 лет, с сопутствующим сахарным диабетом, клиренсом креатинина >60 мл/мин. Есть данные, что преимущества прасугрела перед клопидогрелом особенно значимы в случае проведения эндоваскулярного вмешательства на передней нисходящей артерии: для этих пациентов было продемонстрировано снижение смертности как во всей когорте больных с ОКС, а также для больных с ОКС с подъемом сегмента ST [4].

Прасугрел не следует использовать у пациентов с ОКС: 1) которым проводится только медикаментозное лечение; 2) которым планируется проведение экстренного коронарного шунтирования; 3) старше 75 лет или с массой тела менее 60 кг (если по каким-либо соображениям препарат все же назначается лицам данных категорий, поддерживающую дозу следует снижать вдвое – до 5 мг 2 р/сут); 4) постоянно принимающих пероральные антикоагулянты (в т. ч. в связи с сопутствующей фибрилляцией предсердий и венозной тромбоэмболией); 5) характеризующихся очень высоким риском кровотечений (например, перенесших внутричерепное кровоизлияние).

Наконец, абсолютным противопоказанием к назначению прасугрела является перенесенный ранее инсульт или транзиторная ишемическая атака (ТИА) [1–3].

2. Можно ли назначать прасугрел пациентам со стабильной ИБС?

В соответствии с действующими рекомендациями, рутинно прасугрел у пациентов

со стабильными проявлениями ИБС не назначается, поскольку риск кровотечений на фоне приема этого сильного антиагреганта будет неоправданно высок по сравнению с числом предотвращенных ишемических событий. Было показано, что применение прасугрела у пациентов со стабильной ИБС ассоциируется с большим подавлением агрегации тромбоцитов, чем у больных с ОКС [5]. Однако существуют клинические ситуации, в которых можно рассмотреть применение прасугрела у пациентов без ОКС: речь идет о профилактике тромбоза стентов. По мнению экспертов Европейского общества кардиологов [6], назначение прасугрела (или тикагрелора) вместо клопидогрела может быть рассмотрено в случае проведения ЧКВ с высоким риском последующего тромбоза стентов (например, в случае тромбоза стента в анамнезе, стентирования ствола ЛКА, бифуркационных или протяженных поражений, при высоких значениях индекса SYNTAX, вмешательстве на хронических окклюзиях и т.п.) при условии низкого риска кровотечений (класс рекомендаций для данной позиции – IIb). Оценивать риск кровотечений целесообразно с использованием индекса PRECISE-DAPT, который рассчитывается по номограммам с учетом уровня гемоглобина, числа лейкоцитов в крови, возраста, клиренса креатинина и перенесенных ранее кровотечений (электронный калькулятор: www.precisedaptscore.com). Значение индекса PRECISE-DAPT ≥25 баллов говорит о высоком риске кровотечения.

Несмотря на отсутствие на данный момент доказательств целесообразности применения прасугрела у стабильных пациентов с ИБС, практикующие врачи все чаще делают такие назначения. Чаще всего это связано с предполагаемым высоким риском тромботических осложнений, обусловленных как сложной коронарной анатомией (см. выше), так и клиническими характеристиками пациента (повторные инфаркты миокарда, сахарный

диабет, нарушенная почечная функция, пожилой возраст и т.п.). Также прасугрел достаточно часто off-label назначается больным, у которых по данным генетического тестирования выявлено носительство полиморфизмов гена CYP2C19, ассоциирующихся со сниженной антиагрегантной активностью клопидогрела. Поскольку прасугрел начинает действовать быстрее клопидогрела, еще одним основанием для его назначения практикующие врачи считают проведение ЧКВ у пациентов со стабильной ИБС, которые до КАГ не были насыщены ингибиторами рецепторов P2Y₁₂. По-видимому, врачи также склонны экстраполировать результаты исследований, продемонстрировавших преимущества прасугрела у «острых» больных, на «стабильных» пациентов более низкого риска [7].

Весьма показательными являются результаты проведенного в США исследования Dayoub et al., которые проанализировали базу данных пациентов 18–64 лет с коммерческими страховками за 2009–2016 гг. Ежегодно в этой базе фиксировались данные 15 млн пациентов. Формат хранения данных позволил выделить пациентов, которым проводилось ЧКВ, оценить показания к ЧКВ, а также изучить лекарственные препараты, назначаемые в течение 30 сут после эндоваскулярного вмешательства. За весь период наблюдения было выполнено 42 683 ЧКВ, из них 16% составили плановые вмешательства у стабильных пациентов. С 2009 по 2016 г. доля пациентов, которые после плановых ЧКВ получали прасугрел или тикагрелор, увеличилась с 1% до 34% (среди пациентов с ОКС, перенесших первичные ЧКВ, доля принимающих прасугрел или тикагрелор выросла с 2% до 48%). Таким образом, в 2016 г. треть пациентов как минимум в течение 1-го мес. после плановых ЧКВ получала самые сильные антиагреганты вне зарегистрированных показаний, т. е. off-label [8]. Накопление данных из реальной клинической практики в ближайшее время позволит оценить эффективность

и безопасность такого подхода, однако, безусловно, требуется проведение соответствующих рандомизированных клинических испытаний.

На данном этапе клинические исследования сфокусированы на попытках оптимизировать использование прасугрела у стабильных пациентов с тем, чтобы, с одной стороны, использовать выраженные преимущества прасугрела в раннем периоде после ЧКВ, а с другой стороны – минимизировать риск геморрагических осложнений в дальнейшем. В частности, возникла концепция, согласно которой у пациентов со стабильной ИБС целесообразным может быть однократное применение нагрузочной дозы прасугрела 60 мг вместо 600 мг клопидогрела перед ЧКВ с последующим переходом на поддерживающую дозу клопидогрела. Маленькое пилотное исследование Mangiacapra et al. показало, что подобная тактика ассоциируется с меньшим повреждением периферических артерий в бассейне вмешательства [9]. В исследовании Tomaniak et al. было показано, что применение нагрузочной дозы прасугрела в сравнении с клопидогрелом снижает риск повреждения миокарда во время плановых ЧКВ [10]. Для оценки влияния такого подхода на «жесткие» конечные точки в настоящее время проводится исследование SASSICAIA [11].

Альтернативным путем пошли японские ученые, которые исследуют возможность применения после плановых ЧКВ прасугрела в сниженной дозе. В рамках исследования II фазы PRASFIT-Elective (PRASugrel For Japanese PatlenTs with Coronary Artery Diseases Undergoing Elective PCI) было показано, что применение прасугрела в нагрузочной дозе 20 мг и поддерживающей дозе 3,75 мг перед плановыми ЧКВ обеспечивает достаточный уровень подавления АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов как через 1 нед., так и через 3 мес. такой терапии. Риск кровотечений в течение 3 мес. лечения был сопоставим с таковым у пациентов, получавших стандартную терапию

клопидогрелом (300 мг нагрузочная доза + 75 мг поддерживающая доза). Количество включенных пациентов не позволило сравнить эффективность изучаемых режимов антиагрегантной терапии с точки зрения предотвращения тромботических осложнений [12].

В другом небольшом японском исследовании было показано, что применение прасугрела в поддерживающей дозе 3,75 мг ассоциировалось с низкой частотой внутривенного тромбоза по данным оптической когерентной томографии, выполненной через 9 мес. после планового ЧКВ (в т. ч. у носителей полиморфизмов гена CYP2C19, ассоциирующихся со сниженной антиагрегантной активностью клопидогрела) [13].

3. Можно ли комбинировать прасугрел и пероральные антикоагулянты?

Согласно действующим клиническим рекомендациям, в рамках комбинированной антитромботической терапии совместно с антикоагулянтами (в т. ч. в составе тройной комбинации с аспирином) прасугрел использовать не следует [3, 6]. Пациентам с ОКС и сопутствующей фибрилляцией предсердий, механическими протезами клапанов, перенесенными эпизодами венозных тромбозомболических осложнений (ВТЭО) или тромбозом левого желудочка после инфаркта миокарда в комбинации с антикоагулянтами предпочтительнее назначать клопидогрел [3]. Эксперты пришли к такому заключению на основании данных некоторых небольших наблюдательных исследований, согласно которым такая комбинация ассоциировалась с высоким риском геморрагических осложнений [14]. В рамках рандомизированных исследований комбинация прасугрела с пероральными антикоагулянтами (и аспирином) специально не изучалась. Только в исследовании PIONEER AF-PCI 6% пациентов получали прасугрел или тикагрелор в составе комбинированной антитромботической терапии [15], однако этих

данных, разумеется, недостаточно для оценки безопасности такого режима лечения.

Несмотря на мнение экспертов, высокая эффективность прасугрела в отношении профилактики ишемических осложнений у пациентов с ОКС привела к тому, что в реальной клинической практике этот препарат достаточно часто назначается в комбинации с антикоагулянтами. В качестве иллюстрации приведем данные ретроспективного анализа американского регистра ACTION Registry-GWTG [16]. В регистр включаются пациенты, госпитализировавшиеся в связи с ИМ в госпитали, являющиеся участниками проекта. За 2013–2016 гг. в регистр оказалось включено 15 тыс. пациентов с ранее известной ИБС и фибрилляцией предсердий, а также индексом CHA₂DS₂-VASc \geq 2. Оказалось, что на момент выписки лишь 73% пациентов получали ингибиторы P2Y₁₂, а антикоагулянты – только 41% пациентов. Тройная антитромботическая терапия на момент выписки была назначена 23% пациентов, из них 14% получали прасугрел или тикагрелор. Из всех пациентов, которым были назначены прасугрел или тикагрелор, 25% также получали антикоагулянты. Данные наблюдения за этими пациентами недоступны, поэтому судить о последствиях такой off-label терапии не представляется возможным.

Необходимо отметить, что результаты наблюдательных исследований, оценивающих тройную терапию с прасугрелом в составе, достаточно противоречивы. В уже упоминавшемся ранее исследовании Sarafoff et al. [14], на которое ссылаются европейские эксперты в рекомендациях по двойной антитромботической терапии (ДАТ) 2017 г. [6], подобное лечение получал всего 21 пациент. В этой маленькой группе больных риск больших кровотечений оказался втрое выше, чем у получавших ТАТ с клопидогрелом в составе (n = 356): 28,6% против 6,7% соответственно (отношение шансов (ОШ) после поправки на другие значимые факторы риска кровотечений составило 3,2,

95% ДИ 1,1–9,1; $p = 0,03$). Схожие результаты продемонстрировало исследование Verlinden et al. [17]. Из 162 участников этого исследования 32 получали в составе тройной терапии прасугрел, 10 – тикагрелор. Частота больших кровотечений у пациентов, получавших более мощные ингибиторы P2Y₁₂, была достоверно выше (28,6% против 12,7%; ОШ 3,3; 95% ДИ 1,38–8,34) при сравнимой частоте ишемических событий.

А вот многоцентровое проспективное наблюдательное исследование COAPT показало иные результаты. В исследование было включено 2034 пациента с ИМ, у которых были оценены паттерны антитромботической терапии на момент выписки из стационара и прослежены исходы в течение 15 мес. Было показано, что в подгруппе пациентов, получающих тройную терапию, доля больных, принимавших прасугрел или тикагрелор, составила 26% (для сравнения: в группе стандартной ДАТ таких больных было столько же – 28%), т.е. факт терапии антикоагулянтами не повлиял на выбор ингибитора P2Y₁₂. Три четверти пациентов, получавших более сильные ингибиторы P2Y₁₂ в составе тройной терапии, принимали также прямые пероральные антикоагулянты, а не варфарин. У принимавших тройную терапию пациентов не было выявлено достоверных различий ни по частоте больших кровотечений, ни по частоте ишемических событий между подгруппами клопидогрела ($n = 205$) или прасугрела/тикагрелора ($n = 72$) [18].

Необходимо подчеркнуть, что в качестве антикоагулянта в двух первых исследованиях пациенты получали варфарин. Таким образом, складывается впечатление, что применение прямых пероральных антикоагулянтов в комбинации с прасугрелом и аспирином ассоциируется с меньшим риском кровотечений, чем аналогичная комбинация с варфарином.

С учетом потребностей практической медицины необходимы прямые сравнительные исследования, сопоставляющие клопидогрел

и прасугрел в составе комбинации с пероральным антикоагулянтом. Предположительно, допустимым может оказаться назначение комбинации прасугрела с антикоагулянтами пациентам с высоким риском ишемических (прежде всего коронарных) осложнений и умеренным риском кровотечений. Также использование ППАКГ может дополнительно снизить риск геморрагических осложнений.

В настоящее время проводится исследование ENTRUST-AF-PCI. В данном исследовании варфарин сравнивается с эдоксабаном у пациентов с ФП, которым проводится ЧКВ. Дизайн исследования допускает использование прасугрела в качестве компонента комбинированной антитромботической терапии [19].

4. Что такое деэскалация терапии прасугрелом? Оправданна ли такая тактика?

Деэскалация – замена более мощного ингибитора P2Y₁₂ (прасугрела или тикагрелора) на клопидогрел у пациентов с ОКС, перенесших ЧКВ. Такая тактика пока изучена недостаточно, преимущественно в рамках фармакодинамических исследований, поэтому класс рекомендаций для возможности подобной смены терапии не превышает IIb [3]. Эксперты Европейского общества кардиологов подчеркивают, что проводить деэскалацию следует под контролем функции тромбоцитов [3, 20]. Подробно алгоритм смены антиагрегантов у пациентов с ОКС приведен в нашей предыдущей публикации, посвященной вопросам применения прасугрела у пациентов после первичного ЧКВ [21].

Несмотря на весьма сдержанную позицию экспертов, стратегия деэскалации терапии прасугрелом довольно широко применяется в рутинной клинической практике. Основанием для такой замены чаще всего являются геморрагические осложнения или их повышенный риск на фоне лечения прасугрелом, а также различные социально-экономические факторы, прежде всего большая стоимость прасугрела

по сравнению с клопидогрелом (особенно – с его дженериками) [22].

Результаты клинических исследований TOPIC и TROPICAL-ACS, а также регистра SCOPE, на которые опирались эксперты Европейского общества кардиологов в своих рекомендациях по вопросам деэскалации терапии тиенопиридинами, также были подробно представлены в нашей статье от 2018 г. [21]. Здесь хотелось бы остановиться на новых данных, прежде всего на результатах метаанализа Cerrato et al., включившего 14 исследований, изучавших смену антиагрегантов. Авторы оценили относительно краткосрочные исходы (в течение первых 30 сут) смены ингибиторов P2Y₁₂ (в основном прасугрела и клопидогрела) у пациентов с ОКС. Чаще проводилась эскалация терапии (преимущественно в связи с назначением более мощных антиагрегантов пациентам, ранее получавшим клопидогрел). Деэскалация терапии антиагрегантами проводилась у 18,5% пациентов (n = 4163), включенных в обсуждаемый метаанализ. Вопреки ожиданиям было показано, что смена прасугрела на клопидогрел не приводит к снижению риска кровотечений в первые 30 сут после ОКС. Также не было продемонстрировано достоверного влияния на частоту ишемических осложнений, т.е. подобная тактика по крайней мере является достаточно безопасной, не принося существенных преимуществ с клинической точки зрения [23].

Безусловно, для полноценной оценки клинической эффективности тактики деэскалации терапии прасугрелом требуется проведение дополнительных проспективных исследований достаточной статистической мощности.

5. Как правильно отменять прасугрел перед инвазивными процедурами и возобновлять его прием? Как блокировать действие прасугрела перед экстренной операцией или при значимом кровотечении?

Для начала следует подчеркнуть, что далеко не все инвазивные вмешательства требуют отмены прасугрела, поскольку этот препарат получают лица с высоким риском тромботических осложнений, и его отмена неизбежно приводит к повышению риска таких событий. Необходимо **оценить риск кровотечения в пери- и послеоперационном периоде, а также его предполагаемую клиническую значимость**. Риск кровотечения определяется как особенностью конкретной процедуры, так и состоянием пациента. К настоящему времени многие профессиональные врачебные сообщества опубликовали классификации инвазивных вмешательств по степени риска кровотечений. Достаточно удобным источником подобной информации является онлайн-приложение к Консенсусу экспертов Американского колледжа кардиологов по периоперационному ведению пациентов, получающих антикоагулянты 2017 г. [24] (http://jaccjacc.acc.org/Clinical_Document/PMAC_Online_Appendix.pdf).

Плановое хирургическое вмешательство у пациента, принимающего прасугрел, по возможности следует отложить до окончания рекомендованного срока приема ДАТ [6]. В некоторых ситуациях, когда оперативное вмешательство проводится по жизненным показаниям (например, в случае злокачественных новообразований или аневризмы аорты критического размера), сроки вмешательства устанавливаются индивидуально. Следует помнить, что чем меньше прошло времени от ЧКВ, тем выше риск тромбоза стента и других ишемических осложнений. У пациентов с ОКС и другими признаками высокого риска коронарного тромбоза (табл. 1) значимое снижение риска неблагоприятных исходов в случае отмены прасугрела происходит через 6 мес. В течение 1-го мес. после ОКС проводить плановые операции и, соответственно, отменять прасугрел не следует даже по витальным показаниям.

Если в течение 1-го мес. после ЧКВ все же проводится плановая операция, ее следует делать на фоне ДАТ.

Плановые инвазивные вмешательства у получающих ДАТ прасугрелом и аспирином следует проводить без отмены последнего. Если риск кровотечения низкий и принято решение не откладывать вмешательство, то его следует проводить на фоне ДАТ. Перед вмешательствами с умеренным риском кровотечений прасугрел предпочтительнее отменить, если это возможно. Перед операциями с высоким риском геморрагических осложнений препарат следует отменять обязательно (минимизировав период времени без адекватной антитромботической терапии) [6].

Перед плановыми операциями (в т. ч. перед коронарным шунтированием) прасугрел следует отменять как минимум за 7 дней [6]. Перед внутрочерепными манипуляциями этот срок предпочтительно увеличить еще на 2 дня [25].

ТАБЛИЦА 1. Предикторы высокого риска ишемических осложнений у пациентов после ЧКВ [6]

TABLE 1. Predictors of high risk for ischemic complications in patients undergoing percutaneous coronary intervention (PCI) [6]

• В анамнезе тромбоз стента на фоне адекватной антитромботической терапии
• Стентирование единственной проходимой коронарной артерии
• Диффузное многосудистое поражение коронарного русла (особенно при сопутствующем сахарном диабете)
• Хроническая болезнь почек (со снижением клиренса креатинина менее 60 мл/мин)
• Одновременная имплантация трех и более стентов
• Одновременное вмешательство на трех и более стенозах
• Бифуркационное стентирование с имплантацией двух стентов
• Общая протяженность всех имплантированных стентов > 60 мм
• Вмешательство на артерии с хронической окклюзией

Учитывая достаточно выраженную вариабельность длительности действия препарата, может быть рассмотрено проведение функциональных тестов агрегационной способности тромбоцитов как способа оптимизации времени проведения операции [6]. Теоретически такой подход, с одной стороны, должен уменьшить риск кровотечений за счет проведения операции на фоне достаточной степени снижения антиагрегантной активности прасугрела, а с другой стороны, в некоторых ситуациях он может позволить минимизировать время отмены прасугрела, снижая тем самым риск ишемических осложнений за период отмены. Экспериментальные данные по оценке такого подхода немногочисленны и доступны на данный момент лишь для клопидогрела и тикагрелора, нет валидированных отрезных точек показателей антиагрегантной активности тромбоцитов, достижение которых являлось бы основанием для проведения операции, не определены оптимальные функциональные тесты. Таким образом, данная стратегия требует дополнительного изучения перед внедрением в реальную практику.

Если риск кровотечения так высок, что планируется отмена прасугрела и аспирина, возможно рассмотреть назначение на это время ингибиторов GPIIb/IIIa с обратимым действием (тирофибана или эптифибатида) или кангрелора в качестве «терапии моста», особенно если подобная отмена произошла в 1-й мес. после ЧКВ. Следует отметить, что подобные подходы пока мало изучены и имеют класс рекомендаций IIB [6].

При экстренных операциях тактика такова [25]: если речь идет о внутрочерепном нейрохирургическом вмешательстве (или некоторых других операциях с очень высоким риском кровотечений), необходимо нейтрализовать действие прасугрела до операции. Во всех остальных случаях проводить нейтрализацию действия прасугрела необходимо только в случае развития неконтролируемого кровотечения.

Если есть возможность, необходимо отсрочить выполнение операции хотя бы на сутки после приема последней дозы прасугрела.

Единственным доступным на сегодня методом прекращения действия прасугрела является трансфузия тромбоцитарной массы. Также тромбомассу можно перелить в случае развития спонтанного неконтролируемого кровотечения на фоне прасугрела. Количество доз тромбомассы, необходимое для ингибирования действия прасугрела, требует уточнения. Обычно в литературе указывается, что требуемое количество тромбоцитов для нейтрализации действия антиагрегантов составляет не менее чем $0,5-0,7 \times 10^{11}$ форменных элементов (1–1,5 дозы) на каждые 10 кг массы тела (что позволяет создать пул из 20–30% тромбоцитов, функция которых не заблокирована антиагрегантом). В случае аспирина этого количества действительно оказывается достаточно [25]. Исследования *in vitro* показали, что для приемлемой степени блокирования действия прасугрела необходимо, чтобы как минимум 60% тромбоцитов были не ингибированы данным антиагрегантом [26]. В исследовании APTITUDE было продемонстрировано, что стандартной дозы $0,5-0,7 \times 10^{11}$ в случае прасугрела оказывается недостаточно для восстановления агрегационной функции тромбоцитов [27]. Переливание тромбомассы эффективно только в том случае, если в крови уже нет активных метаболитов прасугрела в значимой концентрации (т.е. через 6 ч после его приема). Нет данных об эффективности десмопрессина, а также рекомбинантного фактора VIIa с точки зрения эффективности блокирования действия прасугрела. Транексамовая кислота напрямую не блокирует действие прасугрела, однако снижает риск периоперационного и посттравматического кровотечения у пациентов, получающих такое лечение.

Если оперативное вмешательство по каким-либо причинам выполняется на фоне действия прасугрела, нейроаксиальная

(спинальная, эпидуральная) анестезия категорически противопоказана.

Возобновлять прием прасугрела после инвазивных вмешательств следует так рано, как это возможно (в течение 1–4 сут после операции) на усмотрение мультидисциплинарной команды врачей, разрабатывающей тактику лечения такого пациента).

6. Эффективность прасугрела снижается при совместном применении с опиатами?

Действительно, получены данные, указывающие на замедление начала действия прасугрела при совместном применении с опиатами [28–31]. Опиаты замедляют опорожнение желудка, нарушают перистальтику кишечника, тем самым задерживая попадание прасугрела в тонкую кишку, где происходит его всасывание. Кроме того, данные препараты могут вызывать рвоту, приводя к потере части принятых *per os* лекарств. Рвота развивается у 15% пациентов, получающих морфин.

На здоровых добровольцах было показано, что одновременное назначение с морфином приводит к снижению концентрации активного метаболита прасугрела на 30% [28]. Parodi et al. изучали влияние совместного применения морфина и ингибиторов P2Y₁₂ (прасугрела и тикагрелора) у пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST после первичного ЧКВ на остаточную реактивность тромбоцитов, оцененную с помощью теста VerifyNow. Оказалось, что через 2 ч после приема нагрузочной дозы прасугрела или тикагрелора повышенная реактивность тромбоцитов регистрировалась у 53% пациентов, получавших морфин, и лишь у 29%, не получавших его ($p < 0,001$) [29]. Аналогичные результаты получены в исследовании PINPOINT-PPCI: совместное применение морфина и прасугрела ассоциировалось с большими значениями остаточной реактивности тромбоцитов через 1 и 2 ч после ЧКВ,

тогда как через 24 ч показатели были сопоставимы. У пациентов, получавших совместно с морфином противорвотные препараты, показатели реактивности тромбоцитов имели промежуточные значения [30]. В ретроспективном исследовании Xanthopoulou et al. было показано, что через 2 ч после приема нагрузочной дозы ингибиторов P2Y₁₂ (в т. ч. прасугрела) совместно с морфином остаточная реактивность тромбоцитов была выше на 40% по сравнению с пациентами, у которых морфин не применялся [31]. Во всех исследованиях, в которые включались пациенты, получавшие прасугрел и тикагрелор, выявленные закономерности были аналогичны для двух препаратов, т.е. речь идет не о специфических взаимодействиях между препаратами, а о едином механизме воздействия опиатов на всасывание ингибиторов P2Y₁₂. Интересно, что действие аспирина у получающих морфин пациентов не задерживается, поскольку он всасывается в желудке.

В исследовании PACIFY у получающих тикагрелор пациентов было показано, что аналогичным морфину действием обладает фентанил [32]. Учитывая общий механизм действия опиатов на всасывание тикагрелора и прасугрела,

можно предположить, что фентанил будет оказывать негативное влияние на время до начала действия прасугрела (однако эта концепция требует экспериментального подтверждения).

В настоящее время не получено убедительных данных, указывающих на клиническую значимость взаимодействия прасугрела и опиатов, нет данных о необходимости коррекции дозы прасугрела. Тем не менее логичным представляется максимальное измельчение прасугрела, принимаемого в виде нагрузочной дозы у пациентов с ОКС. Кроме того, следует тщательно взвешивать необходимость применения опиатов.

7. Можно ли использовать прасугрел у пациентов с аллергией на клопидогрел?

Прасугрел и клопидогрел – структурно схожие молекулы, что предполагает возможность перекрестных аллергических реакций. Тем не менее частота перекрестных аллергических реакций изучена недостаточно. В литературе доступно всего одно небольшое исследование, по данным которого аллергическая реакция на прасугрел отмечалась у 17% пациентов с аллергией на клопидогрел [33].



ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ibanez B., James S., Agewall S. et al. ESC Scientific Document Group 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). *European Heart Journal*. 2018 January 7;39(Issue 2):119–177. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393>.
2. Roffi M., Patrono C., Collet J.-P. et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2016 January 14;37(Issue 3):267–315. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv320>.
3. Neumann F.-J., Sousa-Uva M., Ahlsson A. et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *European Heart Journal*. 2019 January 7;40(Issue 2):87–165.
4. De Servi S., Goedicke J., Ferlini M. et al. Prasugrel versus clopidogrel in acute coronary syndromes treated with PCI: Effects on clinical outcome according to culprit artery location. *Int J Cardiol*. 2016;223:632–638.

5. Cuisset T., Cayla G., Quilici J. et al. Off-label use of prasugrel in stable coronary artery disease is associated with greater degree of platelet inhibition compared with use after acute coronary syndrome. *Int J Cardiol.* 2013 Oct 3;168(3):2988-9.
6. Valgimigli M., Bueno H., Byrne R.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;39:213–260.
7. Silvain J., Kerneis M., Montalescot G. Potent P2Y12 inhibitors in low-risk patients: is there a medical need? *J Am Coll Cardiol.* 2016;67:614–617.
8. Dayoub E.J., Nathan A.S., Khatana S.A.M. et al. Use of Prasugrel and Ticagrelor in Stable Ischemic Heart Disease After Percutaneous Coronary Intervention, 2009-2016. *Circ Cardiovasc Interv.* 2019 Jan;12(1):e007434. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.118.007434.
9. Mangiacapra F., Pellicano M., Di Serafino L. et al. Platelet reactivity and coronary microvascular impairment after percutaneous revascularization in stable patients receiving clopidogrel or prasugrel. *Atherosclerosis.* 2018 Nov;278:23-28.
10. Tomaniak M., Kołtowski Ł., Kochman J. et al. Can prasugrel decrease the extent of periprocedural myocardial injury during elective percutaneous coronary intervention? *Pol Arch Intern Med.* 2017 Nov 30;127(11):730-740.
11. ClinicalTrials.gov. Comparison of Loading Strategies With Antiplatelet Drugs in Patients Undergoing Elective Coronary Intervention; NCT02548611. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02548611>.
12. Kimura T., Isshiki T., Ogawa H. et al. Randomized, Double-Blind, Dose-Finding, Phase II Study of Prasugrel in Japanese Patients Undergoing Elective Percutaneous Coronary Intervention. *J Atheroscler Thromb.* 2015;22(6):557-69.
13. Toba T., Shinke T., Otake H. et al. Impact of dual antiplatelet therapy with adjusted-dose prasugrel on midterm vascular response in patients undergoing elective percutaneous coronary intervention with everolimus-eluting stents. *Heart Vessels.* 2019 Jan 1. doi: 10.1007/s00380-018-1322-2.
14. Saraffo N., Martischniq A., Wealer J. et al. Triple therapy with aspirin, prasugrel, and vitamin K antagonists in patients with drug-eluting stent implantation and an indication for oral anticoagulation. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61:2060–2066.
15. Gibson C.M., Mehran R., Bode C. et al. Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI. *N Engl J Med.* 2016;375:2423–2434.
16. Guimarães P.O., Zakrojsky P., Goyal A. et al. Usefulness of Antithrombotic Therapy in Patients With Atrial Fibrillation and Acute Myocardial Infarction. *American Journal of Cardiology.* 2019;123(Issue 1):12–18. doi:10.1016/j.amjcard.2018.09.031.
17. Verlinden N.J., Coons J.C., Iasella C.J., Kane-Gill S.L. Triple Antithrombotic Therapy With Aspirin, P2Y12 Inhibitor, and Warfarin After Percutaneous Coronary Intervention: An Evaluation of Prasugrel or Ticagrelor Versus Clopidogrel. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2017 Nov;22(6):546-551.
18. Sra S., Tan M.K., Mehta S.R. et al. Ischemic and bleeding events in patients with myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention who require oral anticoagulation: Insights from the Canadian observational AntiPlatelet sTudy. *Am Heart J.* 2016 Oct;180:82-9.
19. ClinicalTrials.gov. Edoxaban Treatment Versus Vitamin K Antagonist in Patients With Atrial Fibrillation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention (ENTRUST-AF-PCI). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02866175>.
20. Sibbing D., Aradi D., Jacobshagen C. et al. TROPICAL-ACS Investigators. Guided de-escalation of antiplatelet treatment in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention (TROPICAL-ACS): A randomised, open-label, multicentre trial. *Lancet.* 2017;390:1747–1757.
21. Шахматова О.О., Комаров А.Л. Пtasугрел в лечении пациентов с острым коронарным синдромом и чрескожным коронарным вмешательством: современное состояние проблемы. *Атеротромбоз.* 2018;1:52-66. [Shakhmatova O.O., Komarov A.L. Prasugrel in the treatment of patients with acute coronary syndrome and percutaneous coronary intervention: status update on the problem. *Aterotrombоз.* 2018;1:52-66.] (In Russ).
22. Cuisset T., Deharo P., Quilici J. et al. Benefit of switching dual antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: The TOPIC (timing of platelet inhibition after acute coronary syndrome) randomized study. *Eur Heart J.* 2017;38:3070–3078.
23. Cerrato E., Bianco M., Bagai A. et al. Short term outcome following acute phase switch among P2Y12 inhibitors in patients presenting with acute coronary syndrome treated with PCI: A systematic review and

- meta-analysis including 22,500 patients from 14 studies. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2018 Dec 8;22:39-45.
24. Doherty J.U., Gluckman T.J., Hucker W.J. et al. 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Periprocedural Management of Anticoagulation in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;69(Issue 7):871-898.
25. Godier A., Garrigue D., Lasne D. et al. Management of antiplatelet therapy for non-elective invasive procedures or bleeding complications: Proposals from the French Working Group on Perioperative Haemostasis (GIHP) and the French Study Group on Thrombosis and Haemostasis (GFHT), in collaboration with the French Society for Anaesthesia and Intensive Care (SFAR). *Arch Cardiovasc Dis*. 2019 Jan 5. pii: S1875-2136(18)30197-9.
26. Zafar M.U., Santos-Gallego C., Vorchheimer D.A. et al. Platelet function normalization after a prasugrel loading-dose: time-dependent effect of platelet supplementation. *J Thromb Haemost*. 2013;11:100-106.
27. O'Connor S.A., Amour J., Mercadier A. et al. Efficacy of ex vivo autologous and in vivo platelet transfusion in the reversal of P2Y12 inhibition by clopidogrel, prasugrel, and ticagrelor: the APTITUDE study. *Circ Cardiovasc Interv*. 2015;8:e002786-6.
28. Hobl E.L., Reiter B., Schoergenhofer C. et al. Morphine interaction with prasugrel: A double-blind, cross-over trial in healthy volunteers. *Clin Res Cardiol*. 2016;105:349-55.
29. Parodi G., Bellandi B., Xanthopoulos I. Morphine is associated with a delayed activity of oral antiplatelet agents in patients with ST-elevation acute myocardial infarction undergoing primary PCI. *Circ Cardiovasc Interv*. 2015:1593.
30. Johnson T.W., Mumford A.D., Scott L.J. et al. A study of platelet inhibition, using a 'point of care' platelet function test, following primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction [PINPOINT-PPCI]. *PLoS One*. 2015;10:e0144984.
31. Xanthopoulos I., Davlouros P., Tsigkas G. et al. Factors affecting platelet reactivity 2 hours after p2y12 receptor antagonist loading in primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction-impact of pain-to-loading time. *Circ J*. 2016;80:442-9.
32. Ibrahim K., Shah R., Goli R.R. et al. Fentanyl Delays the Platelet Inhibition Effects of Oral Ticagrelor: Full Report of the PACIFY Randomized Clinical Trial. *Thromb Haemost*. 2018;118(8):1409-1418.
33. Ather A., Beavers C.J. Use of Alternative Antiplatelet Agents for Clopidogrel Hypersensitivity. *Current Vascular Pharmacology*. 2019;17:127.

Поступила / Received 25.02.2019

РУДА МИХАИЛ ЯКОВЛЕВИЧ (13.02.1940 – 10.02.2019)

Ушел из жизни выдающийся советский и российский кардиолог, клиницист, ученый с мировым именем, всемирно признанный авторитет в области неотложной кардиологии – профессор Михаил Яковлевич Руда.

М.Я. Руда родился 13 февраля 1940 г. в Москве, в семье врача. В 1963 г. окончил 1-й Московский медицинский институт им. И.М. Сеченова и поступил в клиническую ординатуру Института терапии АМН СССР, после завершения которой продолжил работать в Институте терапии (переименованном впоследствии в НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова АМН СССР, Всесоюзный кардиологический научный центр АМН СССР, ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ, ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России), первоначально в качестве врача, затем младшего и старшего научного сотрудника, заведующего отделением; в течение многих лет, фактически до последних дней жизни, руководил отделом неотложной кардиологии.

Наследие Михаила Яковлевича огромно, бесценно и многогранно. М.Я. Руда, будучи еще совсем молодым специалистом, участвовал в создании первого в мире кардиомонитора, который позволял контролировать не только ритм сердца, но и динамику сегмента ST ЭКГ. Вместе с академиком РАН Е.И. Чазовым М.Я. Руда стоял у истоков зарождения и создания специализированного отделения для лечения больных острым инфарктом миокарда (ИМ) с палатой интенсивного наблюдения, последующей разработки и внедрения системы поэтапного лечения больных острым ИМ. М.Я. Руда принимал активное участие в первых курсах ВОЗ, посвященных принципам работы созданных палат интенсивного наблюдения для коронарных больных и новых подходов к лечению ИМ, осложненного опасными для жизни аритмиями и кардиогенным шоком. М.Я. Руда является одним из авторов успешного внутрикоронарного введения тромболитика (фибринолизина) больному с ИМ в 1975 г., что было выполнено впервые в мире и признано важнейшим вкладом отечественной медицины в мировую кардиологию.

М.Я. Руда одним из первых в СССР и РФ исследовал и внедрял в клиническую практику новые технологии для лечения тяжелых осложнений острого ИМ – отека легких и кардиогенного шока, проводил изучение нарушений проводимости сердца с разработкой прогноза и тактики лечения при различных вариантах поперечных внутрисердечных блокад при остром ИМ. М.Я. Руда предложил и доказал преимущества введения тромболитиков при ИМ на догоспитальном этапе;



им были исследованы и внедрены в клиническую практику такие отечественные препараты, как проурокиназа, блокатор гликопротеиновых рецепторов П2/П3а тромбоцитов монофрам и др. За исследование эффективности антиаритмического препарата нибентан М.Я. Руда в составе коллектива авторов был удостоен Государственной премии РФ.

Не существует ни одного раздела неотложной кардиологии, в котором бы Михаил Яковлевич не оставил свой след, перечень его приоритетов и достижений можно было бы продолжать бесконечно долго.

М.Я. Руда – автор более 400 научных работ и монографий, под его руководством защищено 7 докторских и 32 кандидатских диссертации.

На протяжении последних лет значительное количество времени и сил М.Я. Руда отдавал Обществу специалистов по неотложной кардиологии, являясь председателем правления и почетным президентом общества, главным редактором журнала «Неотложная кардиология». Под его руководством подготовлены современные Национальные рекомендации по ОКС, многократно проводились обучающие школы по неотложным состояниям в кардиологии для кардиологов и врачей общей практики. По книгам и лекциям Михаила Яковлевича училось и воспитывалось не одно поколение студентов, врачей и кардиологов.

Михаил Яковлевич относился к числу отечественных ученых мирового масштаба, являлся профессионалом высочайшего уровня, обладал глубокой и всесторонней эрудицией, его мнение и авторитет как клинициста и ученого имели колоссальное значение и вес в мировом кардиологическом сообществе, у коллег и пациентов, всех нас.

Память о Михаиле Яковлевиче Руда навсегда останется в сердцах друзей, коллег и близких покойного.

ГК «Ремедиум» уже 20 лет эффективно решает задачу по созданию, поддержке и обновлению эксклюзивных аналитических и справочных информационных продуктов и баз данных для специалистов фармацевтического рынка.

КЛИФАР-ГОСЗАКУПКИ



Клифар-Госзакупки – регулярно обновляемая аналитическая база данных с удобным и богатым аналитическим интерфейсом онлайн-доступа.

Содержит сведения обо всех заключенных государственных контрактах на закупку ЛС с 2011 года и предоставляет следующие возможности:

- ▶ Поиск более чем по 80 информационным показателям
 - Отражены торговые марки, лекарственные формы, дозировки и производители ЛС, на поставку которых заключен контракт, без «МНН- неопределенности»;
 - Показатели стандартизированы;
 - Доступны справочники МНН, АТС, ЕphMRA.
- ▶ Анализ на уровне разбивки до учреждений, осуществляющих закупки (стационаров, поликлиник и т. д.).
- ▶ Возможность отследить текущее состояние контракта, а также фактически оплаченную сумму по конкретному контракту (без разбивки на продукты).
- ▶ Возможность предоставления информации о закупках как на дату заключения контрактов, так и на дату извещения.
- ▶ Доступ к не только обработанным данным, но и исходной информации реестра as is для верификации привязки ЛС и расширенного поиска по прочему ассортименту в исходных данных.
- ▶ Автоматизированная выгрузка данных для интеграции в различные аналитические системы.



Реклама



КЛИФАР

БАЗЫ ДАННЫХ

Мы стремимся обеспечить наших клиентов актуальными данными и удобными инструментами для работы с информацией

+7 (495) 780-34-25 • cliphar@remedium.ru • www.cliphar.ru
105082, Москва, ул. Бакунинская 71, стр. 10