

**Боль в мышцах
и суставах?**

ДИКЛОФЕНАК!

(ОАО «Синтез»)

5%
Гель

**Выраженные
анальгезирующие
и противовоспалительные
свойства¹**

Используется для устранения¹:

- **болевого синдрома**
- **воспаления в суставах,
мышцах и связках***

НАИБОЛЕЕ ПОПУЛЯРНЫЙ ПРЕПАРАТ ДИКЛОФЕНАКА В ФОРМЕ ГЕЛЯ²
**СПОСОБСТВУЕТ УМЕНЬШЕНИЮ БОЛИ И ОТЕЧНОСТИ,
СВЯЗАННОЙ С ВОСПАЛЕНИЕМ¹**



* Травматического или ревматического происхождения¹.

Разовая доза препарата – 2 г, максимальная суточная доза препарата не должны превышать 6 г¹. Курс лечения – не более 14 дней, необходимость более длительного применения определяет врач¹. Для взрослых и детей старше 12 лет¹. Отпускается без рецепта¹.

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Диклофенак. РУ ЛСР-000077 от 28.05.2007. 2. Диклофенак гель (ОАО «Синтез») – лидер по объему продаж в натуральном выражении среди других гелей с МНН диклофенак (1%, 2% и 5%) по итогам 2018 г. Данные IQVIA, розничный аудит, 2018 г. РЕКЛАМА



ОАО «Синтез», Россия, 640008, Курганская обл., г. Курган, проспект Конституции, д. 7.
Телефон: 8-800-600-00-80, e-mail: contact@ksintez.ru, www.ksintez.ru

ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

**ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ
С ПОЛНОЙ ВЕРСИЕЙ ИНСТРУКЦИИ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ.**

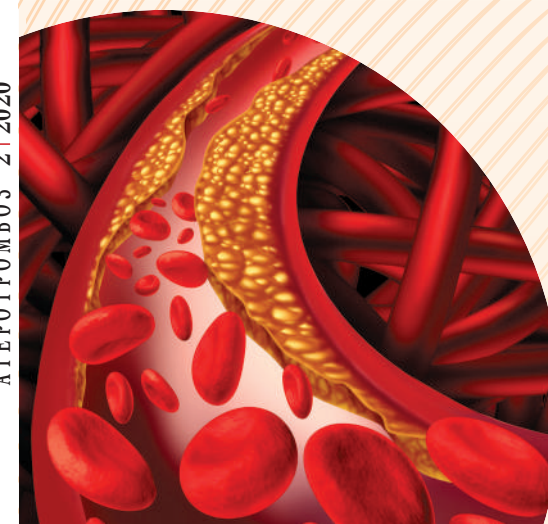
ISSN 2307-1109 (Print)
ISSN 2658-5952 (Online)

АТЕРОТРОМБОЗ

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

ATHEROTHROMBOSIS • ATEROTROMBOZ

АТЕРОТРОМБОЗ 2 | 2020



2 | 2020

WWW.ATEROTROMBOZ.RU



РЕМЕДИУМ
ГРУППА

НАЦИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО ПО АТЕРОТРОМБОЗУ: WWW.NOAT.RU

В медицине главным лекарством
является сам врач



МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ



Журнал для практикующих
врачей различных
специальностей.

Каждый номер посвящен
одному из разделов медицины.



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



РЕМЕДИУМ
ГРУППА

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

www.med-совет.pro

ХРЕСТОМАТИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО КАЧЕСТВА

СПРАВОЧНИК
И УЧЕБНОЕ ПОСОБИЕ

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

The Merck Manual РУКОВОДСТВО ПО МЕДИЦИНЕ

19-Е ИЗДАНИЕ

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

ФАРМАКОПЕЙНЫЕ СТАТЬИ

ВЫДЕРЖКИ ИЗ ФАРМАКОПЕИ США
(USP38-NF33)

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

В ПОМОЩЬ ФАРМСПЕЦИАЛИСТУ

С НАМИ ВЫ УСПЕШНЕЕ!



www.remEDIUM.ru

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



РЕМЕДИУМ
ГРУППА

АТЕРОТРОМБОЗ

16+

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Учредитель и издатель:

ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ»,
remedium@remedium.ru

Главный редактор

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

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

Ответственный секретарь: М.Н. Панарина

Национальное общество по атеротромбозу

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

Сайт общества: www.noat.ru

Сайт журнала: www.aterotromboz.ru

Адрес учредителя, издателя и редакции:

105005, Москва, набережная Академика
Туполева, д. 15, корп. 2.

Тел./факс: +7(495) 780-34-25.

Для корреспонденции: 105082, Москва, а/я 8

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

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

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

Типография ООО «Графика».

Дата выхода в свет: 30.11.2020.

Тираж: 12 000 экз.

©Атеротромбоз, 2020

Год основания журнала: 2008

Периодичность: 2 выпуска в год

Научно-практический рецензируемый журнал

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

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

Основными задачами журнала являются:

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

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

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

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

Журнал индексируется в системах:



ATHEROTHROMBOSIS¹⁶⁺ ATEROTROMBOZ

SPECIALIZED MEDICAL JOURNAL

Founder and publisher:

REMEDIIUM GROUP LLC
remedium@remedium.ru

Editor in Chief

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

Responsible to sign-off:

A.N. Khitrov, khitrov@remedium.ru

Responsible secretary: M.N. Panarina

National Atherothrombosis Society

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

Website Society: www.noat.ru

Website of the journal: www.aterotromboz.ru

Address of the founder and editorial

office: 15/2, naberezhnaya Akademika
Tupoleva, Moscow, 105005, Russia
Tel./fax: +7(495) 780-34-25.

Correspondence address:

P.O.Box 8, Moscow, 105082

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

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

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

The mass media registration certificate ПИ №ФЦ77–50962 of August 27, 2012.

The Issue was sent to the printer: 30.11.2020.

Circulation: 12,000 copies

©Atherothrombosis, 2020

Year of journal foundation: 2008

Publication frequency: Semiannually

Science practical peer-reviewed journal

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

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

Priority objectives of the Journal are to:

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

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

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

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

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

The journal is indexed in the following systems:



Главный редактор

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

Заместители главного редактора

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

Редакционная коллегия

Добровольский Анатолий Борисович – д.б.н., профессор, ведущий научный сотрудник отдела клинических проблем атеротромбоза, Институт кардиологии им. А.Л. Мясникова НМИЦ кардиологии (Москва, Россия)
Карпов Юрий Александрович – д.м.н., профессор, руководитель отдела ангиологии, Институт кардиологии им. А.Л. Мясникова НМИЦ кардиологии (Москва, Россия)
Кухарчук Валерий Владимирович – д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН, главный научный сотрудник, и.о. руководителя отдела проблем атеросклероза, Институт кардиологии им. А.Л. Мясникова НМИЦ кардиологии (Москва, Россия)
Парфенов Владимир Анатольевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой нервных болезней и директор клиники нервных болезней им. А.Я. Коженикова, Первый МГМУ имени И.М. Сеченова (Москва, Россия)
Покровский Анатолий Владимирович – д.м.н., профессор, академик РАН, президент Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов, Президент Европейского Общества по сосудистой хирургии, руководитель отделения хирургии сосудов, НМИЦ хирургии имени А.В. Вишневого, заведующий кафедрой клинической ангиологии и сосудистой хирургии, Российская академия последипломного образования (Москва, Россия)
Скворцова Вероника Игоревна – д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН, министр здравоохранения РФ (Москва, Россия)
Шалаев Сергей Васильевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой кардиологии и кардиохирургии с курсом скорой медицинской помощи, Тюменский государственный медицинский университет, заслуженный деятель науки РФ, главный специалист-кардиолог департаментов здравоохранения Тюменской области (Тюмень, Россия)

Редакционный совет

Айкава Елена – врач, доктор наук, профессор медицины в Гарвардской медицинской школе; содиректор Центра междисциплинарных научных исследований сердечно-сосудистых заболеваний (CICS), директор-основатель Программы трансляционных исследований сердечных клапанов (HVTRP) и помощник руководителя Отдела биомедицинских исследований сердечно-сосудистых заболеваний Объединенного бостонского медицинского центра, штат Массачусетс, США (США)
Вавилова Татьяна Владимировна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой лабораторной медицины и генетики, НМИЦ им. В.А. Алмазова, главный внештатный специалист по клинической лабораторной диагностике Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)
Вереина Наталья Константиновна – д.м.н., профессор кафедры, Южно-Уральский государственный медицинский университет, руководитель городского отдела патологии гемостаза (Челябинск, Россия)
Затейщиков Дмитрий Александрович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии, Центральная государственная медицинская академия УД Президента РФ, заведующий первичным сосудистым отделением, Городская клиническая больница № 51, член президиума секции неотложной кардиологии Российского кардиологического общества, член Европейского общества кардиологов, Европейского атеросклеротического общества, Американской ассоциации сердца (Москва, Россия)
Зотиков Андрей Евгеньевич – д.м.н., профессор, ведущий специалист отделения сосудистой хирургии, НМИЦ хирургии имени А.В. Вишневого (Москва, Россия)
Комаров Андрей Леонидович – д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела клинических проблем атеротромбоза, Институт кардиологии им. А.Л. Мясникова НМИЦ кардиологии (Москва, Россия)
Лагута Павел Сергеевич – к.м.н., заведующий 4-м кардиологическим отделением, НМИЦ кардиологии (Москва, Россия)
Мазуров Алексей Владимирович – д.м.н., профессор, заведующий лабораторией клеточной адгезии, НМИЦ кардиологии (Москва, Россия)
Папаян Людмила Петровна – д.м.н., профессор, заведующая лабораторией свертывания крови, РНИИ гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства (Санкт-Петербург, Россия)
Синицын Валентин Евгеньевич – д.м.н., профессор, руководитель, Центр лучевой диагностики Лечение-реабилитационный центр Минздрава России (Москва, Россия)
Стаховская Людмила Витальевна – д.м.н., профессор, директор, НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта, кафедра фундаментальной и клинической неврологии и нейрохирургии, МБФ РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)
Фонякин Андрей Викторович – д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник, руководитель лаборатории кардионеврологии, Научный центр неврологии Российской академии наук (Москва, Россия)

Editor in Chief

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

Deputy Editor in Chief

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

Elena Aikawa – M.D., Ph.D., is Professor of Medicine at Harvard Medical School, Co-director of the Center for Interdisciplinary Cardiovascular Sciences (CICS), Founding Director of the Heart Valve Translational Research Program (HVTTRP) and Associate Head of Cardiovascular Life Sciences Section at Brigham and Women's Hospital in Boston, Massachusetts, USA (USA)
Tatyana V. Vavilova – Dr. of Sci. (Med), Professor, Head of the Department of Laboratory Medicine and Genetics, V.A. Almazov National Medical Research Center, Chief External Expert Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)
Natalya K. Vereina – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Chair for Intermediate Level Therapy, State Educational Institution of Higher Professional Education "South Ural State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Head of the City Department of Hemostasis Disorders (Chelyabinsk, Russia)
Dmitry A. Zateishnikov – 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 – Corr. Member of RAS, 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. Simitsyn – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Center for Radiographic Diagnosis, Medical Rehabilitation Center of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)
Lyudmila V. Stakhovskaya – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Director of the Research Institute of Cerebrovascular Pathology and Stroke, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)
Andrei V. Fonyakin – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Leading Researcher, Head of the Laboratory of Cardioneurology, Scientific Center of Neurology of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia)

АРТЕРИАЛЬНЫЕ И ВЕНОЗНЫЕ ТРОМБОЗЫ

Л.А. Гераскина, М.М. Алиева, А.В. Фоякин,
М.Ю. Максимова, Н.И. Гарабова, М.Г. Буржунова
*Повторный ишемический инсульт
при фибрилляции предсердий: частота,
гетерогенность, профилактика* 7

Е.С. Кропачева, Е.П. Панченко
*Аспекты антикоагулянтной терапии
у больных фибрилляцией предсердий в свете
обновленных рекомендаций Европейского общества
кардиологов 2020 года: место дабигаатрана* 17

О.О. Шахматова
*Роль эдоксабана в профилактике
тромбозмболических осложнений
у пациентов с фибрилляцией предсердий* 28

**ПРОФИЛАКТИКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ
КАТАСТРОФ И ИНСУЛЬТА**

Н.А. Воробьева, Н.И. Белова, А.И. Воробьева
*Особенности фенотипического и генотипического
липидного статуса коренного этноса Арктики
в условиях островного проживания* 44

АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

Е.П. Панченко
*Антитромботическая терапия у пациентов
с фибрилляцией предсердий и чрескожным
коронарным вмешательством: что изменилось
в рекомендациях в 2020 году?* 56

И.С. Явелов
*К вопросу о выборе блокатора P2Y₁₂-рецептора
тромбоцитов при раннем инвазивном подходе
к лечению острого коронарного синдрома у
больных, не имеющих показаний к длительному
использованию антикоагулянтов* 66

Н.Б. Перепеч
*Антитромботическая терапия хронической
ишемической болезни сердца: как обеспечить
баланс риска и пользы у различных категорий
больных?* 76

ДИАГНОСТИКА

Е.В. Титаева, А.Б. Добровольский
*Хромогенный антиХа-тест: соотношение
между единицами активности гепарина
и концентрацией апиксабана
и ривароксабана* 96

Е.В. Ройтман, А.А. Шабалина, М.М. Танашян
*Формализованная оценка системной
тромбогенности у пациентов с ишемическим
инсультом, развившимся на фоне истинной
полицитемии* 105

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Д.А. Лаврентьев, А.Е. Зотиков
*Парнапарин в хирургии, сосудистой хирургии
и в смежных дисциплинах* 115

А.Ф. Харазов, В.М. Лучкин, Н.М. Басирова, В.А. Кульбак,
А.Л. Маслов
*Лечение критической ишемии на фоне
многократных тромбозов бранши аорто-бедренного
шунта и отсутствия дистального русла:
2 случая успешной гибридной
реваскуляризации* 130

А.Е. Зотиков, В.А. Кульбак, А.В. Абросимов,
Д.А. Лаврентьев
*К истории изучения болезни Такаюсу
и хирургических методов ее лечения* 143

**ПРАКТИЧЕСКИЕ ВОПРОСЫ
ПРИМЕНЕНИЯ АНТИКОАГУЛЯНТОВ**

Ю.В. Ларчикова, А.Д. Эрлих, И.Н. Сметанина,
Н.Ю. Желтов
*Клинический случай парадоксальной эмболии,
вызвавшей острый инфаркт миокарда после
тромбоза глубоких вен* 161

PREVENTION OF CARDIOVASCULAR DISASTERS AND STROKE

Liudmila A. Geraskina, Muslimat M. Aliev,
Andrey V. Fonyaki, Marina Yu. Maximov, Naida I. Garabova,
Madina G. Burzhunov

*Recurrent ischemic stroke in patients with atrial
fibrillation: frequency, heterogeneity, prevention* 7

Ekaterina S. Kropacheva, Elizaveta P. Panchenko
*Aspects of anticoagulant therapy in patients with atrial
fibrillation in the light of updated guidelines of the
European society of cardiology 2020: the position
of dabigatran* 17

Olga O. Shakhmatova
*The role of edoxaban in preventing thromboembolic
complications in patients with atrial fibrillation* 28

PREVENTION OF CARDIOVASCULAR DISASTERS AND STROKE

Nadezda A. Vorobyeva, Natalia I. Belova,
Alyona I. Vorobyeva
*Features of the phenotypic and genotypic lipid status
of the indigenous ethnic group of the Arctic in the
conditions of island living* 44

ACUTE CORONARY SYNDROME

Elizaveta P. Panchenko
*Antithrombotic therapy in patients with atrial fibrilla-
tion and percutaneous coronary intervention: what has
changed in the guidelines in 2020?* 56

Igor S. Yavelov
*Regarding the choice of P2Y₁₂ platelet receptor blocker
in the early invasive approach to acute coronary syn-
drome treatment in patients without indications for
long-term anticoagulant use* 66

Nikita B. Perepech
*Antithrombotic therapy for chronic ischemic heart
disease: how to balance risk and benefit in different cat-
egories of patients?* 76

DIAGNOSTICS

Elena V. Titaeva, Anatoly B. Dobrovolsky
*Chromogenic anti-Xa test: the ratio between
heparin activity units and concentration* 96

Eugene V. Roitman, Alla A. Shabalina, Marine M.
Tanashyan
*Formalised assessment of systemic thrombogenicity
in patients with Polycythemia vera suffered
an ischemic stroke* 105

SURGERY

Dmitry A. Lavrentyev, Andrey E. Zotikov
*Parnaparin in surgery, vascular surgery
and associated disciplines* 115

Aleksander F. Kharazov, Vladimir M. Luchkin,
Naida M. Basirova, Vladimir A. Kulbak, Aleksey L. Maslov
*Case of successful hybrid revascularization
and limb salvage in patient with CLI after multiply
ABF thrombosis and absence of outflow arteries* 130

Andrey E. Zotikov, Vladimir A. Kulbak,
Aleksey V. Abrosimov, Dmitry A. Lavrentyev
*Revisiting the history of Takayasu's disease
studies and surgical techniques used
in its treatment* 143

PRACTICAL ISSUES IN THE MANAGEMENT OF ANTICOAGULANTS

Yuliya V. Larchikova, Aleksey D. Ehrlikh,
Irina N. Smetanina, Nikita Yu. Zheltov
*Clinical case of a paradoxical embolism
that caused an acute myocardial infarction
after deep vein thrombosis* 161

doi: 10.21518/2307-1109-2020-2-7-16



Оригинальная статья/Original article

Повторный ишемический инсульт при фибрилляции предсердий: частота, гетерогенность, профилактика

Л.А. Гераскина¹, e-mail: neurocor@mail.ru, М.М. Алиева², А.В. Фоякин¹, М.Ю. Максимова¹, Н.И. Гарабова², М.Г. Буржунова²¹ Научный центр неврологии; 125367, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80² Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

Резюме

Введение. Для профилактики повторного ишемического инсульта (ИИ) при фибрилляции предсердий (ФП) приоритетным выбором считаются оральные антикоагулянты (ОАК). Коморбидность пациентов ФП вызывает дискуссию о безальтернативной целесообразности и исключительной клинической эффективности ОАК. Оценить обоснованность выбора конкретного антитромботического средства можно с помощью динамической оценки причин первого и повторного инсульта у больных с ФП.

Цель исследования. Оценить частоту и качество профилактики повторного ИИ у больных с ФП с позиций гетерогенности его ведущего патогенетического механизма.

Материалы и методы. Выполнен анализ данных регистра 200 пациентов с ИИ и ФП. Повторные ишемические нарушения мозгового кровообращения перенесли 55 (27,5%) пациентов, из них 24 (43,6%) мужчины и 31 (56,4%) женщина, средний возраст 72,3 ± 10,2 лет. Определяли патогенетический подтип повторного ИИ, а также ретроспективную оценку патогенетического подтипа ранее перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК). Изучали наличие и характер антитромботической терапии (АТТ), предшествовавшей повторному инсульту.

Результаты. Первое ОНМК развилось по механизму кардиогенной эмболии у 36,4% пациентов, атеротромботический подтип имел место у 18,2%, лакунарный – у 34,5% больных. Эмболический инсульт из неустановленного источника – у 10,9% пациентов. ОАК были назначены только 31,7% пациентам, антиагреганты – 14,6% больным, 53,7% больных не получали АТТ. Ведущим патогенетическим подтипом повторного инсульта послужила кардиогенная эмболия (70,7%), уменьшилась частота лакунарного инсульта (4,9%), осталась на прежнем уровне частота атеротромботического инсульта. У 14 пациентов при повторном инсульте была впервые выявлена ФП, включая всех больных с эмболией из неустановленного источника.

Заключение. Доля повторного инсульта у больных с ФП составляет 27,5%. По сравнению с первым ОНМК, повторный инсульт у больных ФП характеризуется увеличением доли кардиогенной эмболии до 70,7%, что обусловлено недостаточным назначением ОАК, которые необходимо рекомендовать, в т. ч. и пациентам с некардиоэмболическими подтипами инсульта.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, повторный инсульт, подтипы инсульта, профилактика, оральные антикоагулянты

Для цитирования: Гераскина Л.А., Алиева М.М. Фоякин А.В., Максимова М.Ю., Гарабова Н.И., Буржунова М.Г. Повторный ишемический инсульт при фибрилляции предсердий: частота, гетерогенность, профилактика. *Атеротромбоз*. 2020;(2):7-16. doi: 10.21518/2307-1109-2020-2-7-16.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Recurrent ischemic stroke in patients with atrial fibrillation: frequency, heterogeneity, prevention

Liudmila A. Geraskina¹, e-mail: neurocor@mail.ru, Muslimat M. Alieva², Andrey V. Fonyakin¹, Marina Yu. Maximova¹, Naida I. Garabova², Madina G. Burzhunova²¹ Research Center of Neurology; 80, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125367, Russia² Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia

Abstract

Introduction. For the prevention of recurrent ischemic stroke (IS) in patients with atrial fibrillation (AF), oral anticoagulants (OAC) are considered a priority. The comorbidity of AF patients raises a discussion about the non-alternative feasibility and exceptional clinical efficacy of OAC. The validity of the choice of a specific antithrombotic agent can be assessed using a dynamic assessment of the causes of the first and recurrent stroke in patients with AF.

Aim. To assess the frequency recurrent IS and quality of medication prevention therapy in patients with AF depend on heterogeneity of strokeleading pathogenetic mechanism.

Materials and methods. The data from the register of 200 patients with IS and AF were analyzed. 55 (27.5%) patients suffered recurrent

IS (24 (43,6%) men, 31 (56,4%) women, mean age $72,3 \pm 10,2$ years). The pathogenetic subtype of recurrent IS was determined, including a retrospective assessment of the pathogenetic subtype of a previous IS. We studied the presence and nature of antithrombotic therapy (ATT) preceding a second stroke.

Results. The first IS was due to cardiogenic embolism in 36.4% of patients, the atherothrombotic subtype occurred in 18.2%, and the lacunar subtype in 34.5% of patients. Embolic stroke from an undetermined source (ESUS) – in 10.9% of patients. OACs were prescribed only to 31.7% of patients, antiplatelet agents – to 14.6% of patients, 53.7% of patients did not receive ATT. The leading pathogenetic subtype of recurrent stroke was cardiogenic embolism (70.7%), the frequency of lacunar stroke decreased (4.9%), and the frequency of atherothrombotic stroke remained unchanged. In 14 patients with recurrent stroke, AF was first detected, including all patients with ESUS.

Conclusion. The proportion of recurrent stroke in patients with AF is 27.5%. Compared with the first stroke, recurrent stroke in patients with AF is characterized by an increase in the proportion of cardiogenic embolism up to 70.7%, which is due to the insufficient prescription of OAC, which must be recommended, including for patients with non-cardioembolic subtypes of stroke.

Keywords: atrial fibrillation, recurrent stroke, stroke subtype, prevention, oral anticoagulants

For citation: Geraskina L.A., Alieva M.M., Fonyakin A.V., Maksimova M.Yu., Garabova N.I., 2Burzhunova M.G. Recurrent ischemic stroke in patients with atrial fibrillation: frequency, heterogeneity, prevention. *Aterotromboz = Atherothrombosis*. 2020;(2):7-16. (In Russ.) doi: 10.21518/2307-1109-2020-2-7-16

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

ВВЕДЕНИЕ

Фибрилляция предсердий (ФП), являясь ведущей причиной системных тромбоэмболических осложнений, обнаруживается у 25–35% пациентов с ишемическим инсультом, а также увеличивает риск повторного инсульта по сравнению с пациентами с синусовым ритмом [1, 2]. Это является отражением накопления к моменту дебюта ФП выраженных структурных и функциональных изменений сердца, обусловленных различными системными патологическими процессами: артериальной гипертонией (АГ), атеросклерозом, другими инфекционно-воспалительными и дегенеративными заболеваниями. Другими словами, ишемический инсульт на фоне ФП, за исключением редких идиопатических случаев аритмии у молодых пациентов, являет собой своеобразный финал сердечно-сосудистого континуума, указывает на высокий риск повторных эмболических осложнений, а для профилактики последующих системных эмболий приоритетным выбором считаются оральные антикоагулянты (ОАК) [3, 4].

Однако очевидно, что инсульт у больных с ФП может быть не только следствием кардиоцеребральной эмболии [5–8]. Атеросклероз брахиоцефальных артерий (БЦА), церебральная микроангиопатия на фоне АГ и сахарного

диабета (СД), нарушения системной гемодинамики, обусловленные, в частности, постинфарктными изменениями сердца, также могут выступать в качестве самостоятельной причины инсульта у больных с ФП и являются показанием для расширения медикаментозного превентивного лечения. Коморбидность пациентов ФП с другими перечисленными патологическими состояниями вызывает дискуссию о безальтернативной целесообразности и исключительной клинической эффективности ОАК [5, 6, 9, 10]. Наиболее часто это обсуждается в случаях развития несомненного некардиоэмболического инсульта у больных с пароксизмальной ФП, включая редкие неустойчивые приступы аритмии. Вероятно, некоторая неопределенность в выборе антитромботических средств в условиях коморбидности является одной из причин недостаточного назначения ОАК при ФП в рамках первичной и вторичной профилактики. Оценить обоснованность выбора конкретного антитромботического средства можно с помощью динамической оценки причин первого и повторного инсульта у больных с ФП.

Цель исследования: оценить частоту и качество профилактики повторного ишемического инсульта у больных с ФП с позиций гетерогенности его ведущего патогенетического механизма.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Выполнен анализ данных регистра пациентов с ишемическим инсультом и ФП, находившихся на лечении во 2-м неврологическом отделении ФГБНУ НЦН и 10-м неврологическом отделении ГКБ им. В.В. Виноградова ДЗМ в период 2014–2018 гг.

Критерии включения: возраст 18 лет и старше, мужчины и женщины, повторный ишемический инсульт, подтвержденный данными нейровизуализации, и наличие ФП.

Выраженность неврологических нарушений оценивали с помощью шкалы NIHSS. С целью верификации характера инсульта и локализации инфаркта мозга больным при поступлении проводили МРТ головы (Magnetom Symphony, Siemens, напряженность магнитного поля 1,5 Т) или КТ головы (Brilliance 16P; Philips). Также всем больным выполнено дуплексное сканирование БЦА, ЭКГ, эхокардиография, исследование гематологических показателей в соответствии со стандартом лечения больных инсультом.

На основании сопоставления данных анамнеза, клинической картины и результатов инструментального обследования определяли патогенетический подтип индексируемого ишемического инсульта, также выполнена ретроспективная оценка патогенетического подтипа ранее перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) [11].

Уточняли характер ФП (пароксизмальная, постоянная), причины (клапанная, неклапанная), длительность ФП (впервые выявленная, менее 1 года, длительная – более 1 года). Анализировали наличие известных факторов сердечно-сосудистого риска: наличие АГ, СД, атеросклероза БЦА, ИБС, хронической сердечной недостаточности (ХСН), хронической болезни почек (ХБП), показатели липидного обмена (общий холестерин – ОХС, липопротеиды низкой плотности – ЛПНП), гликемии.

Риск тромбоэмболических осложнений оценивали с помощью шкалы CHA₂DS₂VASc.

Анализировали предшествовавшее превентивное лечение пациентов – прием антитромботических, антигипертензивных средств, статинов.

Статистическая обработка полученных данных выполнена с помощью программы Statistica 10 (StatSoft, USA). Использованы методы непараметрического анализа. Категориальные переменные представлены в виде частот и процентных долей, количественные переменные – в виде медианы, межквартильного интервала [Me (25%; 75%)] или среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$). Сравнение двух связанных групп выполнено с помощью критерия Вилкоксона. Статистически значимым результат считался при $p < 0,05$.

Исследование было одобрено Комитетом по этике Медицинского института РУДН (Протокол №27 от 21 декабря 2017 г.).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Из 200 пациентов Регистра критериям включения в исследование соответствовали 55 (27,5%) пациентов, перенесшие повторные ишемические нарушения мозгового кровообращения, из них 24 (43,6%) мужчины и 31 (56,4%) женщина, средний возраст $72,3 \pm 10,2$ лет.

АГ имела практически у всех пациентов, у четверти больных – атеросклеротический стеноз БЦА 70% и более, стабильные формы ИБС (стенокардия напряжения 1–3 ФК, постинфарктный кардиосклероз) – у трети пациентов (табл. 1). Также часто встречались СД 2-го типа, ХБП 2–4-й стадии и ХСН I–II стадии. У 22 (40%) больных при эхокардиографии были выявлены другие (помимо ФП) источники кардиогенной эмболии: кальцифицирующий аортальный стеноз, постинфарктный кардиосклероз, ревматический митральный стеноз, кальциноз митрального кольца, дилатационная и гипертрофическая кардиомиопатия, у 1 пациента визуализирован тромб в левом предсердии (ЛП). До индексируемого инсульта сумма

баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc варьировала от 3 до 8, в среднем составила 6 (5; 7) баллов.

Постоянная ФП имела место у 24 (43,6%) больных, пароксизмальная – у 31 (56,4%) пациента. Клапанная ФП верифицирована у 1 (1,8%) больного с ревматическим митральным пороком сердца. У 41 (74,5%) пациента ФП была диагностирована уже при первом ОНМК, у 14 (25,5%) пациентов ФП была впервые выявлена при повторном инсульте.

Индексируемый повторный ишемический инсульт развился в бассейне правой средней мозговой артерии у 13 (23,6%) больных, в бассейне левой средней мозговой артерии – у 30 (54,6%) больных и в вертебрально-базиллярной системе – у 12 (21,8%) пациентов. Инфаркт головного мозга с обратимым неврологическим дефицитом (по типу преходящего нарушения мозгового кровообращения) развился у 2 больных, у остальных имелась симптоматика различной степени выраженности. При поступлении оценка неврологического дефицита по шкале NIHSS варьировала от 0 до 24 баллов, в среднем 7 (4; 10) баллов.

Повторные ОНМК развивались в течение 1-го месяца у 13 (23,6%), в течение 1 года – еще у 12 (21,8%) пациентов, интервал более года отмечен у 30 больных (54,6%). Предшествующие и повторные ОНМК имели сходную вазотопическую локализацию у 31 (56,4%) из обследованных пациентов, иную – у 24 (43,6%) больных. У 46 (83,6%) пациентов рецидив ОНМК был первым, 7 (12,7%) пациентов ранее перенесли ОНМК дважды, еще у двух пациентов зарегистрировано по 3 случая ОНМК. В целом у 17 (30,9%) пациентов предшествующее ОНМК протекало по типу инфаркта с обратимым неврологическим дефицитом, когда наблюдался полный регресс неврологической симптоматики в течение 2–7 сут.

Основным патогенетическим механизмом ОНМК у больных ФП была кардиогенная эмболия, однако доля некардиоэмболического

инсульта также оказалась существенной (табл. 2). Диагностике атеротромботического подтипа способствовала верификация стеноза $\geq 70\%$ ипсилатеральной БЦА, в ряде наблюдений – наличие предшествовавших транзиторных ишемических атак (ТИА). Лакунарный инсульт

ТАБЛИЦА 1. Клиническая характеристика больных с повторными ТИА/ИИ
TABLE 1. Clinical characteristics of patients with recurrent TIA/IS

Характеристика	Число больных, % (n = 55)
Пол, м/ж	24/31
Возраст, лет	72,3 ± 10,2
ИМТ	27,7 ± 5,1
Пароксизмальная форма ФП Постоянная форма ФП	31 (56,4%) 24 (43,6%)
Ранее известная ФП Впервые выявленная ФП	41 (74,5%) 14 (25,5%)
Клапанная ФП	1 (1,8%)
Артериальная гипертония	54 (98,2%)
Атеросклероз БЦА, в т. ч. стенозом 50–70% стеноз $\geq 70\%$	44 (80%) 6 (10,9%) 13 (23,6%)
ИБС, в т. ч. постинфарктный кардиосклероз	17 (30,9%) 10 (18,2%)
ХСН I–II ст.	39 (70,9%)
Другие источники кардиогенной эмболии	22 (40%)
Сахарный диабет 2-го типа	14 (25,5%)
ХБП 2–4 ст.	33 (60%)
CHA ₂ DS ₂ VASc	6 [5; 7]; 3–8
Оценка NIHSS, балл	7 [4; 10]; 0–24
Антитромботическая терапия	26 (47,3%)
Антигипертензивная терапия	29 (52,7%)
Гиполипидемическая терапия (статины)	10 (18,2%)
ОХС, ммоль/л ОХС < 4 ммоль/л	5,03 ± 1,47 17 (30,9%)
ЛПНП, ммоль/л ЛПНП < 1,5 ммоль/л	2,25 ± 0,9 4 (25,5%)

ассоциировался с повышением АД и характеризовался типичными нейровизуализационными признаками малых глубинных инфарктов. Еще у 6 пациентов ФП в момент предшествовавшего ОНМК не была диагностирована, инфаркт был лакунарным, отсутствовал атеросклероз БЦА, и инсульт соответствовал критериям «эмболического из неустановленного источника» (Embolic Stroke of Undetermined Source, ESUS) [12].

Можно предположить, что отмеченное распределение больных связано с тем, что у 14 из 55 (25,5%) пациентов ФП была впервые диагностирована только при развитии повторного инсульта. Анализ частоты патогенетических подтипов инсульта среди пациентов с известной ФП показал, что доля кардиоэмболического инсульта (КЭИ) и некардиоэмболических подтипов была сопоставима (табл. 3). Важно подчеркнуть увеличение доли КЭИ при повторном ОНМК, тогда как встречаемость лакунарного инсульта существенно уменьшилась, а доля

атеротромботического инсульта осталась на прежнем уровне (табл. 2, 3).

Несмотря на ранее перенесенное ОНМК, антитромботические препараты с целью вторичной профилактики инсульта (табл. 1, 4) были назначены лишь 26 больным, 13 из которых применяли тромбоцитарные антиагреганты (ААГ). Однако даже при верифицированной ФП антикоагулянты были назначены только 31,7% (13/41) пациентов. Антигипертензивную терапию регулярно получали только половина пациентов, гиполипидемическую – не более пятой части всех пациентов, но целевые уровни ОХС и ЛПНП были достигнуты менее чем у трети пациентов (табл. 1).

ОБСУЖДЕНИЕ

ФП общепризнана ведущим фактором риска ишемического инсульта, основным патогенетическим механизмом развития которого считается кардиогенная эмболия. Однако при ФП могут иметь место и другие альтернативные

ТАБЛИЦА 2. Патогенетический подтип ИИ у пациентов с повторными ТИА/ИИ (n = 55)
TABLE 2. Pathogenetic subtype of TIA/IS in patients with recurrent TIA/IS (n = 55)

Патогенетический подтип ишемического ОНМК	Предшествующее ТИА/ИИ	Индексируемый ИИ	p
Кардиоэмболический	20 (36,4%)	40 (72,7%)	0,0002
Атеротромботический	10 (18,2%)	11 (20%)	0,8107
Лакунарный	19 (34,5%)	4 (7,3%)	0,00007
Эмболический из неустановленного источника (ESUS)	6 (10,9%)	-	0,0133

p – сравнение частоты подтипов предшествующего и индексируемого инсультов.

ТАБЛИЦА 3. Патогенетические подтипы ТИА/ИИ у пациентов с ФП, известной при первом ОНМК (n = 41)
TABLE 3. Pathogenetic subtypes of TIA/IS in patients with AF already known at the time of the first ACVA (n = 41)

Патогенетический подтип	Предшествующие ТИА/ИИ	Индексируемый ИИ	p
КЭИ	19 (46,3%)	29 (70,7%)	0,0277
Атеротромботический	10 (24,4%)	10 (24,4%)	1,00
Лакунарный	12 (29,3%)	2 (4,9%)	0,0049

p – сравнение частоты подтипов предшествующего и индексируемого инсультов.

ТАБЛИЦА 4. Анти тромботическая терапия после первого ТИА/ИИ**TABLE 4. Antithrombotic therapy after the first TIA/IS**

	Все пациенты (n = 55)	Известная ФП во время первого ОНМК (n = 41)
ААГ	13 (23,6%)	6 (14,6%)
АВК	3 (5,5%)	3 (7,3%)
ПОАК	10 (18,2%)	10 (24,4%)
Нет	29 (52,7%)	22 (53,7%)

ААГ – тромбоцитарные антиагреганты, АВК – антагонисты витамина К, ПОАК – прямые пероральные антикоагулянты.

самостоятельные факторы риска КЭИ, такие как постинфарктный кардиосклероз, инфекционно-воспалительные и дегенеративные заболевания клапанного аппарата, пролапс митрального клапана, атерома дуги аорты и др. С другой стороны, коморбидные с ФП артериальная гипертензия и СД ускоряют инициацию и прогрессирование стенозирующего поражения артерий, кровоснабжающих головной мозг. Гемореологические и гемостазиологические сдвиги также характерны для основных заболеваний системы кровообращения – АГ и атеросклероза, в свою очередь, активация тромбогенеза является универсальным механизмом нарушений мозгового кровообращения [13]. Таким образом, при ФП имеется широкий спектр факторов, предрасполагающих к инсульту, и «инсультный потенциал» ФП не ограничивается только кардиогенной эмболией.

Интерес к верификации патогенетических подтипов инсульта при ФП связан, прежде всего, с выбором анти тромботических препаратов для превентивного медикаментозного лечения с учетом оптимального баланса пользы и риска кровотечений [8, 14]. Так, ранее было показано, что лечение ОАК снижает риск именно КЭИ [5, 6]. Однако в условиях достижения целевых уровней гипокоагуляции на фоне варфарина риск некардиоэмболического инсульта

может сохраняться, а польза – нивелироваться увеличением частоты геморрагических осложнений. В то же время в ряде исследований при ретроспективной оценке больных ФП было отмечено, что использование ААГ ассоциировалось с уменьшением риска развития первого инсульта, обусловленного атеротромбозом, т. е. некардиоэмболического [5, 6]. Однако следует понимать, что с течением времени у пациента с ФП возможна трансформация ведущего патогенетического механизма развития инсульта.

Частота повторного инсульта при ФП, по данным литературы, выше, чем у пациентов с синусовым ритмом [15]. Анализ данных нашего регистра показал, что повторный инсульт составил 27,5% среди всех пациентов с ОНМК и ФП. Это напрямую связано с высоким суммарным сердечно-сосудистым риском больных (CHA₂DS₂-VAsc).

В нашем исследовании выявлена широкая представленность разнообразных факторов риска кардио- и некардиоэмболического инсульта. Так, помимо наличия собственно ФП, у 40% больных выявлены иные потенциальные источники кардиогенной эмболии: ревматический митральный стеноз, постинфарктный кардиосклероз, кальцифицирующий стеноз устья аорты, кальциноз митрального кольца, дилатационная и гипертрофическая кардиомиопатия.

Атеросклероз БЦА имелся у 80% больных, причем стеноз 50–70% верифицирован у 6 пациентов, а стеноз БЦА более 70% – у четверти больных. То есть в целом предрасположенность к церебральным атеротромботическим осложнениям выявлена у 34,5% пациентов с ФП. Столь высокая частота атеросклероза БЦА у больных ФП отмечена также другими авторами и напрямую взаимосвязана с длительностью ФП и суммарной оценкой CHA₂DS₂-VAsc [9, 16]. Показано, что распространенность «некардиоэмболических» факторов риска (таких как атеросклеротические бляшки аорты, гемодинамически значимый стеноз БЦА, стеноз интракраниальных

артерий) увеличивается параллельно росту риска эмболических осложнений ФП в соответствии с индексом CHA₂DS₂-VASc [7]. В качестве кардиоэмболических факторов риска в этом исследовании оценивали наличие тромба ЛП, эффект спонтанного эхоконтрастирования в ЛП и низкую скорость кровотока в ушке ЛП. Было установлено, что они независимо ассоциируются с наличием персистирующей ФП ($p < 0,001$), индексом массы тела ($p = 0,003$), ХСН ($p = 0,003$) и индексом объема ЛП ($p < 0,001$). Напротив, независимыми факторами «некардиоэмболического риска» выступают возраст ($p < 0,001$), АГ ($p = 0,049$), СД ($p = 0,030$) и индекс кальцификации коронарных артерий (coronary artery calcium score, CACS; $p < 0,001$). Причем CACS демонстрирует собственное прогностическое значение как фактор риска некардиоэмболического инсульта независимо от категории риска CHA₂DS₂-VASc ($p < 0,001$).

Прогностическое значение каротидного атеросклероза у больных с неклапанной ФП в рамках первичной профилактики было подтверждено многими исследователями [7, 9, 10, 16]. Показано, что при ФП его наличие, независимо от степени каротидного стеноза, ассоциируется с увеличением частоты ОНМК и общей смерти. Вместе с тем наличие именно стеноза 50% и более (выявлен в цитируемом исследовании у 7,7% пациентов) уже не выступает однозначным предиктором ухудшения прогноза [10]. Так, по данным проспективного сравнительного исследования, у пациентов с ФП, имевших каротидный стеноз $\geq 50\%$ и $< 50\%$ и получавших в обеих группах адекватное лечение варфарином, повышение риска ишемического инсульта или ТИА составило 2,05% vs 1,45% пациентов/год (ОР 1,39, 95% ДИ 0,42–4,48), смерти от всех причин – 6,1% vs 3,8% пациентов в год (ОР 1,66, 95% ДИ 0,83–3,32), но не достигло уровня статистической значимости. Приведенные данные поддерживают дискуссию об ограниченности превентивного потенциала ОАК и в некоторой

степени объясняют скептическое отношение к непреложности их назначения у больных с ФП, каротидным атеросклерозом и отсутствием в анамнезе системных тромбоэмболий, т. е. в рамках первичной профилактики.

Ранее исследование в рамках профилактики повторного инсульта, ассоциированного с ФП, и определения выбора АТТ с учетом патогенетического подтипа первого инсульта было выполнено А. Evans et al. в 2001 г. Авторы сравнили частоту и подтип повторного инсульта и кровотечений на фоне ОАК и ААГ. В целом частота повторного инсульта была выше (9,5% vs 4,9%, $p < 0,05$), а частота больших кровотечений меньше (0,6% vs 2,5%, $p < 0,05$) при приеме ацетилсалициловой кислоты (АСК). Также на фоне АСК выявлена повышенная частота рецидива КЭИ в группе ранее перенесенного кардиоэмболического события (8,4% vs 1,9%, $p < 0,01$). В то же время частота повторного лакунарного инсульта в группе АСК была сопоставима с группой пациентов, получавших варфарин (8,8% vs 8,9%). Авторы заключили, что ОАК имеют преимущество для профилактики повторного КЭИ, но не лакунарного инсульта [17]. В связи с этим интерес вызывает исследование соотношения долей КЭИ и некардиоэмболического при первом и повторном инсульте у больных с ФП и уточнение возможности и характера изменчивости этого соотношения.

В нашем исследовании при ретроспективной оценке патогенетического подтипа первого ОНМК кардиоэмболический и некардиоэмболический варианты встречались с одинаковой частотой, однако доля КЭИ зависела от факта верификации ФП. Сходное соотношение КЭИ и некардиоэмболического инсульта при ФП выявляли и ранее. В исследовании SPAF из 217 случаев ишемического инсульта 52% были определены как КЭИ, 24% – как некардиоэмболический и 24% – как инсульт вследствие неуточненной причины [5]. Сопоставление клинических проявлений ОНМК и данных

инструментальных обследований показало, что в большинстве наблюдений (более 70%) повторный инсульт соответствовал критериям КЭИ. Некардиоэмболический инсульт верифицирован у 27% больных, причем атеротромботический подтип имелся у 20%.

Важной находкой стал факт, что по сравнению с первым ОНМК при повторном инсульте доля КЭИ существенно увеличилась. Это изменение распределения частоты патогенетических подтипов связано не только с тем, что у 25,5% больных впервые была верифицирована ФП (включая подгруппу ESUS), но и со значительным уменьшением доли лакунарного инсульта. В качестве предпосылок к росту частоты КЭИ следует назвать потенцирование риска кардиогенной эмболии в условиях наличия комбинации предрасполагающих факторов, а также отсутствие должной медикаментозной профилактики. Регулярно применяли АТТ после первого ОНМК только 26 из 55 (47,3%) пациентов, а среди больных с верифицированной ФП (n = 41) использовали ОАК всего 13 (31,7%).

Примечательно, что встречаемость атеротромботического подтипа сохранилась на прежнем уровне. Последнее стало результатом недостаточно активной лечебной тактики: пациентам не только не выполнено хирургическое лечение стеноза БЦА, но далеко не все они получали антитромботические препараты и статины.

Таким образом, отмеченная динамика встречаемости патогенетических подтипов при рецидиве ишемического инсульта при ФП в виде нарастающего преобладания КЭИ обосновывает назначение ОАК для вторичной профилактики, независимо от патогенетического подтипа первого ОНМК.

Сегодня выбор АТТ для предупреждения повторного инсульта, ассоциированного с ФП, должен учитывать результаты крупномасштабных проектов, доказавших бесспорное преимущество ОАК над ААГ в профилактике системных

эмболических осложнений ФП [3, 18]. И кроме того, медикаментозная профилактика в настоящее время немыслима без обязательного комплексного использования, наряду с антитромботическими, антигипертензивными средствами и статинами (best medical management). Однако, несмотря на длительную историю применения АТТ и доказанную ее эффективность в профилактике церебральных осложнений АГ, только половина пациентов с повторным инсультом получали ее на регулярной основе. Статины принимали всего 18% больных, тогда как документированный атеросклероз БЦА имелся у 80%, а клинические проявления ИБС (стенокардия напряжения, постинфарктный кардиосклероз) – у трети больных. При этом целевые значения ОХС и ЛПНП были достигнуты всего лишь у 25–30% пациентов. Отсутствие должного контроля важнейших факторов сердечно-сосудистого риска (АГ, дислипидемии), несомненно, способствовало дальнейшему прогрессированию структурных и функциональных изменений сердца и увеличению риска не только некардиоэмболического, но и КЭИ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, доля повторного инсульта составляет 27,5% среди всех случаев ишемических ОНМК, ассоциированных с ФП. По сравнению с первым ОНМК повторный инсульт у больных ФП характеризуется изменением соотношения патогенетических подтипов в виде увеличения доли кардиогенной эмболии до 70,7% и стабильной частотой (24,4%) атеротромботических событий, обусловленных атеросклерозом БЦА. Предрасполагающими факторами рецидива ОНМК являются наличие множественных факторов кардиогенной эмболии, каротидного атеросклероза и отсутствие адекватной медикаментозной профилактики. В настоящее время безальтернативным средством выбора для профилактики повторного инсульта при ФП являются ОАК, в т. ч. и у

пациентов с некардиоэмболическими подтипами первого инсульта. Наряду с ОАК, обильным назначением должны стать статины и антигипертензивные препараты, а при наличии

показаний – активное использование хирургических методов профилактики.

Поступила / Received 22.05.2020

Поступила после рецензирования / Revised 13.06.2020

Принята в печать / Accepted 10.11.2020

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Wolf P.A., Abbott R.D., Kannel W.B. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham study. *Stroke*. 1991;22(8):983–988. doi: 10.1161/01.str.22.8.983.
2. Perera K.S., Vanassche T., Bosch J., Swaminathan B., Mundl H., Giruparajah M. et al. Global Survey of the Frequency of Atrial Fibrillation – Associated Stroke: Embolic Stroke of Undetermined Source Global Registry. *Stroke*. 2016;47(9):2197–2202. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.013378.
3. Kernan W.N., Ovbiagele B., Black H.R., Bravata D.M., Chimowitz M.I., Ezekowitz M.D. et al. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients with Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014;45(7):2160–2236. doi: 10.1161/STR.0000000000000024.
4. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D., Ahlsson A., Atar D., Casadei B. et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Europace*. 2016;18(11):1609–1678. doi: 10.1093/europace/euw295.
5. Hart R.G., Pearce L.A., Miller V.T., Anderson D.C., Rothrock J.F., Albers G.W., Nasco E. Cardioembolic vs. noncardioembolic strokes in atrial fibrillation: frequency and effect of antithrombotic agents in the stroke prevention in atrial fibrillation studies. *Cerebrovasc Dis*. 2000;10(1):39–43. doi: 10.1159/000016023.
6. Nakamura A., Kuroda J., Ago T., Hata J., Matsuo R., Arakawa S. et al. Causes of Ischemic Stroke in Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation. *Cerebrovasc Dis*. 2016;42(3–4):196–204. doi: 10.1159/000445723.
7. Yang P.S., Pak H.N., Park D.H., Yoo J., Kim T.H., Uhm J.S. et al. Non-cardioembolic risk factors in atrial fibrillation-associated ischemic stroke. *PLoS One*. 2018;13(7):e0201062. doi: 10.1371/journal.pone.0201062.
8. Kamel H., Okin P.M., Elkind M.S., Iadecola C. Atrial fibrillation and Mechanisms of Stroke; Time for a New Model. *Stroke*. 2016;47(3):895–900. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.012004.
9. Wang Z., Korantzopoulos P., Liu T. Carotid Atherosclerosis in Patients with Atrial Fibrillation. *Curr Atheroscler Rep*. 2019;21(12):55. doi: 10.1007/s11883-019-0808-4.
10. Becattini C., Dentali F., Camporese G., Sembolini A., Rancan E., Tonello C. et al. Carotid atherosclerosis and risk for ischemic stroke in patients with atrial fibrillation on oral anticoagulant treatment. *Atherosclerosis*. 2018;271:177–181. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.02.004.
11. Суслина З.А., Пирадов М.А. (ред.). *Инсульт: диагностика, лечение, профилактика*. М.: МЕДпресс-информ; 2009. 288 с. Режим доступа: <https://istina.msu.ru/publications/book/28705885/>. Suslina Z.A., Pyradov M.A. (eds.). *Stroke: diagnosis, treatment, prevention*. Moscow: MEDpress-inform; 2009. 288 p. (In Russ.) Available at: <https://istina.msu.ru/publications/book/28705885/>.
12. Hart R.G., Catanese L., Perera K.S., Ntaios G., Connolly S.J. Embolic Stroke of Undetermined Source: A Systematic Review and Clinical Update. *Stroke*. 2017;48(4):867–872. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.016414.
13. Танащян М.М. Гемостаз, гемореология и атромбогенная активность сосудистой стенки в ангионеврологии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2007;1(2):29–33. Режим доступа: http://annaly-nevrologii.com/ru/2016/09/22/gemostaz-gemoreologiya-i-atrombogennaya-aktivnost-sosudistoj-stenki-v-angionevrologii/#pll_switcher. Tanashyan M.M. Hemostasis, hemorheology and atherothrombotic activity of the vascular wall in angioneurology. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy nevrologii = Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2007;1(2):29–33. (In Russ.) Available at: http://annaly-nevrologii.com/ru/2016/09/22/gemostaz-gemoreologiya-i-atrombogennaya-aktivnost-sosudistoj-stenki-v-angionevrologii/#pll_switcher.
14. Khurshid S., Trinquart L., Weng L.C., Hulme O.L., Guan W., Ko D. et al. Atrial Fibrillation Risk

- and Discrimination of Cardioembolic From Noncardioembolic Stroke. *Stroke*. 2020;51(5):1396–1403. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.028837.
15. Marini C., De Santis F., Sacco S., Russo T., Olivieri L., Totaro R., Carolei A. Contribution of Atrial Fibrillation to Incidence and Outcome of Ischemic Stroke: Results From a Population-Based Study. *Stroke*. 2005;36(6):1115–1119. doi: 10.1161/01.STR.0000166053.83476.4a.
16. Shang L., Zhao Y., Shao M., Sun H., Feng M., Li Y. et al. The association of CHA2DS2-VASc score and carotid plaque in patients with non-valvular atrial fibrillation. *PLoS One*. 2019;14(2):e0210945. doi: 10.1371/journal.pone.0210945.
17. Evans A., Perez I., Yu G., Kalra L. Should Stroke Subtype Influence Anticoagulation Decisions to Prevent Recurrence in Stroke Patients With Atrial fibrillation? *Stroke*. 2001;32(12):2828–2832. doi: 10.1161/hs1201.099520.
18. Boussier M.G. Antithrombotic agents in the prevention of ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2009;27(Suppl. 3):12–19. doi: 10.1159/000209261.

Информация об авторах:

Гераскина Людмила Александровна, д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории кардионеврологии 2-го неврологического отделения, Научный центр неврологии; 125367, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80; ORCID: 0000-0002-1253-1082; e-mail: neurocor@mail.ru

Алиева Муслимат Магомедовна, аспирантка кафедры нервных болезней и нейрохирургии им. Ю.С. Мартынова Медицинского института, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; ORCID: 0000-0002-8523-4919

Фонякин Андрей Викторович, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник, руководитель лаборатории кардионеврологии 2-го неврологического отделения, Научный центр неврологии; 125367, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80; ORCID: 0000-0001-5452-2152

Максимова Марина Юрьевна, д.м.н., профессор, заведующая 2-м неврологическим отделением, Научный центр неврологии; 125367, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80; ORCID: 0000-0002-7682-6672

Гарабова Наида Исагаджиевна, к.м.н., доцент кафедры нервных болезней и нейрохирургии им. Ю.С. Мартынова Медицинского института, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; ORCID: 0000-0002-8140-6699

Буржунова Мадина Гаруновна, ассистент кафедры нервных болезней и нейрохирургии им. Ю.С. Мартынова Медицинского института, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; ORCID: 0000-0003-4238-9985

Information about the authors:

Liudmila A. Geraskina, Dr. of Sci. (Med.), Leading Researcher of the Laboratory of Cardioneurology of the Department of Neurology No. 2, Research Center of Neurology; 80, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125367, Russia; ORCID: 0000-0002-1253-1082; e-mail: neurocor@mail.ru

Muslimat M. Alieva, Postgraduate student of the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery named after Yu.S. Martynov of the Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; ORCID: 0000-0002-8523-4919

Andrey V. Fonyakin, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Leading Researcher, Head of the Laboratory of Cardioneurology of the Department of Neurology No. 2, Research Center of Neurology; 80, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125367, Russia; ORCID: 0000-0001-5452-2152

Marina Yu. Maximova, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Neurology No. 2, Research Center of Neurology; 80, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125367, Russia; ORCID: 0000-0002-7682-6672

Naida I. Garabova, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery named after Yu.S. Martynov of the Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; ORCID: 0000-0002-8140-6699

Madina G. Burzhunova, Assistant Professor of the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery named after Yu.S. Martynov of the Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; ORCID: 0000-0003-4238-9985

doi: 10.21518/2307-1109-2020-2-17-26



Обзорная статья/Review article

Аспекты антикоагулянтной терапии у больных фибрилляцией предсердий в свете обновленных рекомендаций Европейского общества кардиологов 2020 года: место дабигатрана

Е.С. Крочачева, ORCID: 0000-0002-3092-8593, e-mail: KateKrab@list.ru

Е.П. Панченко[✉], ORCID: 0000-0002-1174-2574, e-mail: lizapanchenko@mail.ru

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

Резюме

Настоящий обзор посвящен некоторым аспектам антикоагулянтной терапии, изложенным в обновленных клинических рекомендациях по фибрилляции предсердий Европейского общества кардиологов, опубликованных в 2020 г. Обновленные рекомендации обозначили понимание фибрилляции предсердий как полиморбидного, непрерывно развивающегося синдрома, в связи с чем в основу стратегии лечения положена комплексная оценка пациента, включающая риск инсульта, наличие и тяжесть симптомов и оценку структурного заболевания сердца и сопутствующей патологии. Обзор содержит описание принципов предложенного интегрированного подхода, получившего аббревиатуру «АВС», как отражающего три основные направления стратегии лечения. По мнению экспертов, клиническая картина ФП (т. е. впервые выявленная, пароксизмальная, персистирующая, длительно персистирующая или постоянная) не должна обуславливать показания к назначению антикоагулянтной терапии. Основой стратификации тромбозмического риска по-прежнему продолжает оставаться шкала CHA₂DS₂-VASc. Изложено место дабигатрана в первичной и вторичной профилактике инсульта и системных эмболий у больных фибрилляцией предсердий. Освещены изменения позиции экспертов, касающиеся оценки риска кровотечения с целью помочь выявить немодифицируемые и устранить модифицируемые факторы риска кровотечения, а также выявить пациентов с ФП, потенциально подверженных высокому риску кровотечений, для более частого наблюдения и мониторинга их состояния. Отдельно освещены вопросы о месте прямых оральных антикоагулянтов при выборе тактики контроля ритма – обосновано использование дабигатрана у больных, подвергаемых кардиоверсии и при катетерных абляциях. Отдельно освещены практические вопросы о непрерывной стратегии антикоагулянтной терапии при проведении абляции. Рассмотрены изменения, касающиеся многокомпонентной терапии после проведения чрескожного коронарного вмешательства. Основной мерой повышения безопасности комбинированной антитромботической терапии является минимизация длительности тройной терапии. Обновленные рекомендации выступают за ограничение длительности тройной антитромботической терапии 1 мес., а также предусматривают раннее прекращение приема аспирина (≤ 1 нед.) и продолжение двойной антитромботической терапии в случае неосложненного стентирования и низкого риска тромбоза или когда риск кровотечения превышает риск тромботических событий.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, дабигатран, инсульт, кровотечения, терапия

Для цитирования: Крочачева Е.С., Панченко Е.П. Аспекты антикоагулянтной терапии у больных фибрилляцией предсердий в свете обновленных рекомендаций Европейского общества кардиологов 2020 года: место дабигатрана. *Атеротромбоз*. 2020;(2):17-26. doi: 10.21518/2307-1109-2020-2-17-26.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Aspects of anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation in the light of updated guidelines of the European society of cardiology 2020: the position of dabigatran

Ekaterina S. Kropacheva, ORCID: 0000-0002-3092-8593, e-mail: KateKrab@list.ru

Elizaveta P. Panchenko[✉], ORCID: 0000-0002-1174-2574, e-mail: lizapanchenko@mail.ruNational Medical Research Center of Cardiology; 15a, 3rd Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia

Abstract

This review focuses on some aspects of anticoagulant therapy in the updated clinical guidelines for atrial fibrillation of the European society of cardiology, published in 2020. Atrial fibrillation is a polymorbid continuously developing syndrome, and therefore the treatment strategy is based on a comprehensive assessment of the patient, including the risk of stroke, the presence and severity of symptoms, and

an assessment of structural heart disease and comorbidities. The review describes the principles of the proposed integrated approach, abbreviated "ABC pathway", as reflecting the three main directions of the treatment strategy. According to experts, the clinical picture of AF (i.e. first detected, paroxysmal, persistent, long-term persistent or permanent) should not determine the indications for the appointment of anticoagulant therapy. The CHA₂DS₂-VASc scale continues to be the basis for stratification of thromboembolic risk. The role of dabigatran in primary and secondary prevention of stroke and systemic embolism in patients with atrial fibrillation is described. Changes in the position of experts regarding the assessment of bleeding risk are highlighted in order to help identify unmodified and eliminate modifiable risk factors for bleeding, as well as to identify AF patients who are potentially at high risk of bleeding for more frequent monitoring and monitoring of their condition. Questions about the use of direct oral anticoagulants in the choice of rhythm control tactics are highlighted separately. The use of dabigatran in patients undergoing cardioversion and catheter ablation is justified. Practical questions about the continuous strategy of anticoagulant therapy during ablation are highlighted separately. Changes related to multicomponent therapy after percutaneous coronary intervention are highlighted. The main measure to improve the safety of combined antithrombotic therapy is to minimize the duration of triple therapy. The updated recommendations support limiting the duration of triple antithrombotic therapy to 1 month, and also provide for early discontinuation of aspirin (≤ 1 week) and continuation of double antithrombotic therapy in cases of uncomplicated stenting and low risk of thrombosis, or when the risk of bleeding exceeds the risk of thrombotic events.

Keywords: atrial fibrillation, dabigatran, stroke, bleedings, therapy

For citation: Kropacheva E.S., Panchenko E.P. Aspects of anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation in the light of updated guidelines of the European society of cardiology 2020: the position of dabigatran. *Aterotromboz = Atherothrombosis*. 2020;(2):17-26. (In Russ.) doi: 10.21518/2307-1109-2020-2-17-26.

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

ВВЕДЕНИЕ

Обновленные рекомендации Европейского общества кардиологов, опубликованные в 2020 г., обозначили понимание фибрилляции предсердий (ФП) как полиморбидного, непрерывно развивающегося синдрома, в связи с чем в основу стратегии лечения положена комплексная оценка пациента, включающая риск инсульта, наличие и тяжесть симптомов и оценку структурного заболевания сердца и сопутствующей патологии [1]. Для выработки оптимальной тактики ведения на всех этапах лечения и наблюдения рекомендован интегрированный подход, получивший аббревиатуру «ABC-pathway», как отражение трех основных направлений лечения: «А» – антикоагулянты с целью профилактики инсульта, «В» – улучшение симптомов и «С» – оценка и контроль кардиологических и сопутствующих заболеваний. Внедрение такого подхода по сравнению с традиционным лечением продемонстрировало свое преимущество в отношении предотвращения комбинации инсульта/крупного кровотечения/сердечно-сосудистой смерти и показало положительное влияние

на смертность от всех причин, а также ассоциировалось со снижением затрат на систему здравоохранения [2, 3].

БАЗОВЫЕ ПРИНЦИПЫ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

Назначение антикоагулянтов с целью первичной и вторичной профилактики инсульта определяет прогноз жизни и здоровья пациента. Известные еще с прошлого века данные о том, что риск инсульта и системных эмболий сопоставим при различных формах ФП, не потеряли своей актуальности и нашли свое отражение и в обновленных рекомендациях. По мнению экспертов, клиническая картина ФП (т.е. впервые выявленная, пароксизмальная, персистирующая, длительно персистирующая или постоянная) не должна обуславливать показания к назначению антикоагулянтной терапии (АКТ). Основой стратификации тромбоэмболического риска продолжает оставаться шкала CHA₂DS₂-VASc, рекомендованная впервые в 2010 г. и сохраняющая свою актуальность в определении показаний

для антикоагулянтной терапии. Мужчинам, имеющим ≥ 2 баллов, и женщинам, имеющим ≥ 3 баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc, рекомендована АКТ с классом и уровнем доказанности IA. Пациентам, имеющим только один дополнительный фактор риска, следует рассмотреть назначение антикоагулянтов, а большим обоюбого пола без факторов риска никакая антитромботическая терапия (ни антикоагулянты, ни антиагреганты) не показана. Однако для больного с впервые выявленной ФП и низким риском инсульта эксперты впервые указывают на обязательность повторной оценки риска инсульта через 4–6 мес. [1]. Этот аспект практически чрезвычайно важен в связи с объективными ограничениями в обследовании, с которыми может столкнуться врач, впервые выявивший ФП, и отражает подход к возможности использования мультидисциплинарной команды специалистов для принятия сложного решения. Повторная консультация позволяет еще раз оценить риск инсульта и кровотечений на основании комплексного подхода и пересмотреть в случае необходимости подходы к лечению.

Настоящие рекомендации подчеркивают возможность использования только двух классов антитромботических препаратов для первичной и вторичной профилактики инсульта и системных эмболий у больных с ФП: прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) или антагонистов витамина К. Предпочтение необходимо отдавать ПОАК, что связано с лучшим профилем безопасности, фиксированной дозой, предсказуемостью их действия и минимальными межлекарственными взаимодействиями. Для больных, получающих антагонисты витамина К, но имеющих низкий показатель времени нахождения МНО в терапевтическом диапазоне (<70%), рекомендован переход на терапию ПОАК. Данный постулат, ранее носивший характер возможного для рассмотрения, в обновленном документе

носит характер обязательной рекомендации. Исключение составляют пациенты с механическими клапанами сердца или митральным стенозом средней и тяжелой степени тяжести, для которых единственно возможным вариантом являются антагонисты витамина К.

НАЗНАЧЕНИЕ ДАБИГАТРАНА БОЛЬНЫМ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

Начало доказательной базы использования дабигатрана у больных ФП положило исследование RE-LY (The Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy), результаты которого были опубликованы в 2009 г. [4], дизайн которого предусматривал сравнение двух фиксированных доз дабигатрана (110 и 150 мг 2 раза в день), назначаемых слепым методом, с варфарином, который назначали открыто. По данным исследования RE-LY, дабигатран в дозе 150 мг x 2 р/сут. продемонстрировал преимущество перед варфарином: частота ишемического инсульта/системных эмболий снижалась на 35%, ишемического инсульта – на 24%, а инвалидизирующего или фатального – на 34%. Эффективность дабигатрана 110 мг была сравнима с варфарином. Обе дозы дабигатрана (110 и 150 мг) достоверно снижали частоту геморрагического инсульта на 69 и 74% соответственно.

Терапия дабигатраном в дозе 150 мг достоверно снижала риск сердечно-сосудистой смерти.

Ежегодная частота больших кровотечений была сопоставима среди больных, получавших дозу дабигатрана 150 мг и варфарин, и составила 3,11 и 3,36% соответственно. Тем не менее следует отметить, что число жизнеугрожающих кровотечений и внутричерепных кровоизлияний было достоверно ниже среди больных, получавших обе дозы дабигатрана, по сравнению с больными, получавшими варфарин. Отдельная оценка показала, что дабигатран в дозе 150 мг x 2 р/сут. повышает относительный

риск кровотечений из желудочно-кишечного тракта.

Субанализ исследования RE-LY выявил влияние возраста на безопасность терапии дабигатраном в дозе 150 мг x 2 р/сут. При отдельной оценке больных моложе 75 лет было выявлено преимущество дабигатрана, в том время как при отдельной оценке больных старше 75 лет частота больших кровотечений была сопоставима с варфарином [5]. Анализ наблюдательного когортного исследования Medicare, включившего более 67000 больных, получавших дабигатран, показал подобные результаты – по сравнению с варфарином риск больших желудочно-кишечных кровотечений в группе дабигатрана был выше у женщин старше 75 лет и у мужчин старше 85 лет [6].

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

Продление наблюдения более чем на 2 года за больными ФП, получавшими дабигатран в рамках исследования RE-LY, было оценено в исследовании RELY-ABLE (The Long-term Multicentre Extension of Dabigatran Treatment in Patients with Atrial Fibrillation) [7]. Данное исследование фактически воспроизвело результаты, полученные ранее: для обеих дозировок дабигатрана (110 и 150 мг 2 раза в день) частота ишемических, геморрагических и фатальных событий, которые произошли в течение дополнительного периода наблюдения, была вполне сопоставима с таковой в исследовании RE-LY. Ежегодная частота ишемического инсульта (включая инсульт неуточненного генеза) составляла 1,15 и 1,24% соответственно при приеме дозы 150 и 110 мг. Воспроизводима была частота геморрагического инсульта (0,13

и 0,14% в год), так же как и частота больших кровотечений (2,99 и 3,74%) в группах дабигатрана 150 и 110 мг соответственно. При этом частота больших желудочно-кишечных кровотечений в отличие от данных, полученных ранее, была сопоставима между двумя дозами и составила 1,54 и 1,56% в год.

Полученным данным о профиле эффективности и безопасности дабигатрана вторят результаты постмаркетинговых исследований [8, 9], а также анализ информации о более чем 134 тыс. больных по данным системы Medicare, опубликованный в 2014 г.¹

АНТИКОАГУЛЯНТНАЯ ТЕРАПИИ ВО ВРЕМЯ И ПОСЛЕ КАРДИОВЕРСИИ

Чрезвычайно важно, что интегрированный подход к ведению пациента с ФП рекомендован всем больным, независимо от ее формы и успеха антиаритмического лечения. И в этой связи отдельно освещению в обновленных рекомендациях Европейского общества кардиологов подверглись вопросы проведения кардиоверсии и абляции устьев легочных вен.

Исторически для антикоагулянтной подготовки к восстановлению синусового ритма использовались антагонисты витамина К и гепаринотерапия в случае проведения экстренной кардиоверсии.

На протяжении исследования RE-LY, послужившего доказательной базой применения дабигатрана у больных с ФП, было выполнено около 2000 кардиоверсий, не показавших различий в частоте обнаружения тромба в ушке левого предсердия и нормализационных тромбоэмболий при приеме дабигатрана и варфарина.

¹ FDA Drug Safety Communication: FDA study of Medicare patients finds risks lower for stroke and death but higher for gastrointestinal bleeding with Pradaxa (dabigatran) compared to warfarin. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-study-medicare-patients-finds-risks-lower-stroke-and-death-higher>.

В дальнейшем данные метаанализа 2018 г., включившего данные 4 рандомизированных клинических исследований (RE-LY, ROCKET-AF, ARISTOTLE, ENGAGE AF-TIMI 48), а также специально спланированных исследований X-VerT, ENSURE-AF, EMANATE trials, подтвердили возможность использования ПОАК при кардиоверсии [10], что нашло свое отражение в обновленных клинических рекомендациях. ПОАК рекомендованы у пациентов с ФП, перенесших кардиоверсию, с такой же эффективностью и безопасностью, как и варфарин.

Настоящие рекомендации подчеркивают важность приверженности к антикоагулянтной терапии как до, так и после кардиоверсии.

АНТИКОАГУЛЯНТНАЯ ТЕРАПИИ ВО ВРЕМЯ И ПОСЛЕ ПРОВЕДЕНИЯ КАТЕТЕРНОЙ АБЛЯЦИИ

Переход от пароксизмальной к персистирующей и постоянной формам ФП часто характеризуется прогрессирующим структурным ремоделированием предсердий и развитием т.н. предсердной кардиомиопатии, что ассоциируется с неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями, госпитализациями и смертью. Именно непрерывность прогрессирования предсердной кардиомиопатии заложило основу изменения позиции экспертов в отношении катетерной абляции как части стратегии контроля ритма.

Накопленный опыт позволяет говорить о катетерной абляции как о хорошо зарекомендовавшем себя методе лечения для профилактики рецидивов ФП в случае выполнения ее обученными специалистами в центрах с достаточным интервенционным опытом. Обновленные рекомендации Европейского общества кардиологов свидетельствуют о том, что с самым высоким классом и уровнем доказанности катетерная абляция рекомендована больным с пароксизмальной и персистирующей формами ФП после неудачи хотя бы одного антиаритмического препарата, а также в случае

высокой вероятности развития кардиомиопатии на фоне тахисистолической формы ФП у большого со сниженной фракцией выброса левого желудочка. При этом катетерная абляция может быть рассмотрена и как вмешательство первой линии лечения при таком выборе пациента [1].

У пациентов, получающих терапию пероральными антикоагулянтами в целевых дозах, рекомендуется выполнение абляции без прерывания терапии. Если в предыдущем консенсусе [11] был указан различный уровень доказательности для различных антикоагулянтов, то в обновленных рекомендациях для всех препаратов данный постулат носит единый строгий характер (IA). При этом рекомендации подчеркивают предпочтение приема антикоагулянтов в течение 3 нед. до абляции. Альтернативой является исключение тромбоза в ушке левого предсердия с помощью чреспищеводной эхокардиографии, однако уровень доказательств для этой позиции слабее (IIa). В последнее время данная стратегия «непрерывной антикоагуляции» используется рутинно в большинстве клиник.

Данные об эффективности и безопасности использования ПОАК доступны с 2015 г. Крупнейшее рандомизированное исследование RE-CIRCUIT (Randomized Evaluation of dabigatran etexilate Compared to warfarin in pulmonary vein ablation: assessment of different peri-procedural anticoagulation strategies) сравнивало перипроцедуральное назначение дабигатрана и варфарина у 635 пациентов, подвергнутых катетерной абляции, рандомизированных 1:1 [12]. Частота крупных кровотечений во время и в течение 8 нед. после абляции была ниже при применении дабигатрана, чем варфарина (1,6% против 6,9%, $p < 0,001$). Дабигатран ассоциировался с меньшим количеством перипроцедуральных тампонад и паховых гематом, чем варфарин. Две группы лечения имели одинаковую частоту малых кровотечений. Одно тромбоэмболическое событие произошло в группе варфарина.

Проведенный метаанализ, включивший более 12000 больных, получавших ПОАК во время катетерной абляции, показал сопоставимую частоту тромбоземболических и геморрагических осложнений у больных, получавших ПОАК и варфарин [13].

Настоящие рекомендации подчеркивают, что использование «терапии моста» (т.е. замена перорального антикоагулянта на гепарин с низким молекулярным весом в лечебной дозе) при проведении катетерной абляции не рекомендовано из-за повышения риска тромбоземболических и геморрагических осложнений [14, 15]. Во всех исследованиях, послуживших доказательной базой использования ПОАК, «терапия моста» не была предусмотрена, а сравнивалась непрерывная тактика ПОАК с непрерывной тактикой антагонистами витамина К.

При этом с целью повышения безопасности вмешательства «непрерывная тактика» позволяет пропустить 1–2 дозы перорального антикоагулянта или выполнять абляцию на значении МНО ~2,0 при терапии варфарином (для чего также возможно пропустить 1–2 приема, ориентируясь на значение предыдущего МНО). Безопасность подобного подхода была продемонстрирована в исследовании ABRIDGE-J (Ablation perIoperative DabiGatran in use Envisioning in Japan), сравнившим тактику пропуска 1–2 доз дабигатрана до абляции у 220 больных с непрерывным приемом варфарина у 222 больных. Одно тромбоземболическое осложнение произошло в группе варфарина, в группе дабигатрана – не отмечалось. У больных, получавших дабигатран, достоверно реже случались большие кровотечения 1,4% по сравнению с 5% в группе варфарина ($p = 0,03$) [16].

Накопленные данные позволили экспертам повысить класс и уровень рекомендаций до обязательного всем больным после катетерной абляции не менее 2 мес. Решение о продлении системной антикоагуляции после обязательных 2 мес. должно определяться риском инсульта

пациента, и в случае наличия у больного двух и более баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc ему показана постоянная антикоагулянтная терапия, независимо от успеха удержания синусового ритма после вмешательства.

БЕЗОПАСНОСТЬ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ

Безопасность является краеугольным камнем терапии антикоагулянтами, ведь даже при современном уровне организации и использовании ПОАК частота крупных кровотечений в рутинной практике составляет 2–4% в год [17, 18]. В этом аспекте представляется важным наличие у дабигатрана специфического антагониста – идаруцизумаба. Кроме того, другим показанием для его применения являются экстренные хирургические вмешательства/неотложные процедуры, например тромболитическая терапия при ишемическом инсульте на фоне приема дабигатрана.

Важно оценивать риск кровотечения у всех больных перед назначением АКТ и регулярно в дальнейшем. Однако обновленные рекомендации содержат изменение мнения экспертов в отношении целей оценки риска кровотечений. С момента введения шкалы HAS-BLED были разумные опасения, что она может использоваться как формальный повод для отказа от антикоагулянтной терапии. При этом даже в условиях доступности только антагонистов витамина К было показано, что клиническая польза от назначения АКТ максимальная у больных с высоким риском инсульта и высоким риском кровотечений, что иллюстрирует связь риска инсульта и кровотечения [19]. И в настоящих рекомендациях подчеркнуто, что целью оценки риска кровотечения является помочь выявить немодифицируемые и устранить модифицируемые факторы риска кровотечения, а также выявить пациентов ФП, потенциально подверженных высокому риску кровотечений, для более частого наблюдения и мониторингования их состояния. Важно, что подобная позиция,

ранее будучи рекомендованной к рассмотрению, в обновленном документе носит характер обязательной.

При этом для определения риска кровотечения можно использовать формализованные расчетные шкалы (например, HAS-BLED), но при этом настоящие рекомендации не считают данный постулат облигатным. Сумма баллов по шкале HAS-BLED ≥ 3 указывает на высокий риск кровотечений, но не означает, что нужно отказаться от терапии антикоагулянтами. Подобные пациенты требуют выбора более безопасного антикоагулянта и пристального контроля за потенциальными источниками кровотечений.

ВЫБОР ДОЗЫ ПРЯМОГО ОРАЛЬНОГО АНТИКОАГУЛЯНТА

Несмотря на давно известный факт о взаимосвязи риска инсульта и кровотечений, рутинно в клинической практике часто необоснованно назначаются сниженные дозы ПОАК [20]. Данными больших наблюдательных исследований подтверждено, что подобный подход повышает риск инсульта/системной эмболии, госпитализации и смерти, не имея преимуществ с точки зрения безопасности лечения [19–22]. В этой связи эксперты подчеркивают выбор полной дозы ПОАК в рутинных ситуациях, а назначение сниженной дозы ограничивать специальными показаниями.

Надо отметить, что протокол исследования RE-LY предусматривал заслепленную рандомизацию больных для приема двух доз дабигатрана. Именно доза 150 мг показала себя эффективнее варфарина в предотвращении риска ишемического инсульта и сердечно-сосудистой смерти, поэтому за исключение специальных показаний всегда надо стремиться назначить полную дозу. Сниженную дозу 110 мг 2 раза в день разумно назначать больным ≥ 80 лет или при сопутствующей терапии верапамилом или у больных, имеющих повышенный риск кровотечений. Ранее величина клиренса креатинина

30–49 мл/мин сама по себе являлась основанием для выбора сниженной дозы дабигатрана. Но начиная с 2018 г. в документе Европейской ассоциации ритма сердца EHRA [23], а потом и в обновленных рекомендациях по фибрилляции предсердий Европейского общества кардиологов имеется указание на то, что при величине клиренса креатинина 30–49 мл/мин выбор дозы 110 или 150 мг дважды в сутки является равнозначным.

У пациентов с недавним кровотечением внимание должно быть направлено на верификацию и устранение потенциального источника кровотечения, а также модификацию предрасполагающих факторов (хроническая сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек). В сложных случаях решение должно приниматься мультидисциплинарной командой. Тем не менее во главу угла поставлен вопрос о возобновлении антикоагулянтной терапии, особенно это актуально у больных с высоким тромботическим риском, что связано с повышенным риском инсульта и смерти у таких больных по сравнению с пациентами, у которых АКТ была возобновлена [24].

По мнению экспертов ЕОК, в случае возобновления АКТ после желудочно-кишечного кровотечения следует рассмотреть возможность применения таких препаратов, как аписабан или дабигатран 110 мг дважды в сутки, которые не связаны с повышением риска желудочно-кишечного кровотечения.

МНОГОКОМПОНЕНТНАЯ АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ У БОЛЬНОГО ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ ПОСЛЕ ЧРЕСКОЖНЫХ КОРОНАРНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ

Изменения рекомендаций коснулись и аспектов многокомпонентной антитромботической терапии, где соотношение профилей эффективности и безопасности лечения стоит наиболее остро.

Учитывая лучший профиль безопасности, при назначении сочетания антикоагулянта с одним/двумя антиагрегантами, эксперты рекомендуют назначение ПОАК, а не варфарина.

Основной мерой повышения безопасности комбинированной антитромботической терапии является минимизация длительности тройной терапии (сочетания перорального антикоагулянта с двумя антиагрегантами). Настоящие рекомендации, так же как и другие рекомендательные документы последнего времени [1, 25, 26], выступают за ограничение длительности тройной антитромботической терапии до 1 мес. даже для больных, перенесших острый коронарный синдром. Более того, рекомендовано раннее прекращение приема аспирина (≤ 1 нед.) и продолжение двойной антитромботической терапии в случае неосложненного стентирования и низкого риска тромбоза или когда риск кровотечения превышает риск тромботических событий (как для больных с хронической ИБС, так и в случае проведения вмешательства у больного с острым коронарным синдромом).

Доказательной базой назначения дабигатрана у больных ФП после чрескожных коронарных вмешательств (в половине случаев в связи с острым коронарным синдромом) послужило исследование RE-DUAL PCI [27], предусматривавшее сравнение дабигатрана в составе двойной терапии с варфарином в составе тройной антитромботической терапии. В качестве блокатора P2Y₁₂-рецепторов в подавляющем большинстве случаев назначался клопидогрел. Сроки многокомпонентной терапии были регламентированы типом стента: после установки голометаллических стентов аспирин был отменен через 1 мес., после установки стентов с лекарственным покрытием – через 3 мес. Учитывая в первую очередь оценку безопасности, конечной точкой были большие и клинически значимые кровотечения по классификации

ISTH. Критерии снижения дозы до 110 мг были общепринятыми, но имели национальные особенности: в Японии дозу снижали у больных ≥ 70 лет, а в США, где доза дабигатрана 110 мг не зарегистрирована, пожилые пациенты получали стандартную дозу. Прием дабигатрана в составе двойной терапии сопровождался достоверно более низким риском кровотечений по сравнению с варфарином в составе тройной терапии. Исключением явились пожилые пациенты США (≥ 80 лет), получающие дабигатран в дозе 150 мг: у этой группы больных выигрыша по сравнению с тройной терапией не было.

Данное исследование не обладало достаточной мощностью для достоверной оценки ишемических событий. Дабигатран в составе двойной терапии (для этой цели были объединены пациенты, получающие обе дозы препарата) не уступал тройной терапии с варфарином в отношении суммарной конечной точки эффективности, включающей инфаркт миокарда, тромбоэмболии, смерть и незапланированную реваскуляризацию. При отдельной оценке группы больных, получавших дабигатран в дозе 110 мг/сут, обращала на себя внимание тенденция к большей частоте тромбоэмболии или смерти и инфаркта миокарда, однако разница не была статистически значимой.

Настоящие рекомендации выступают за преимущество назначения полной дозы ПОАК. В отношении больных, подвергаемых чрескожным коронарным вмешательствам, назначение сниженной дозы (дабигатран 110 мг дважды в сутки) разумно рассмотреть у больных, имеющих повышенный риск кровотечений (наличие по шкале HAS-BLED ≥ 3 баллов).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несомненным достоинством обновленных рекомендаций Европейского общества кардиологов является предложенный мульти-

дисциплинарный интегрированный подход к ведению больных фибрилляцией предсердий, направленный на повышение эффективности и безопасности лечения, что особенно важно при назначении антикоагулянтной терапии, остающейся главным аспектом, определяющим

судьбу больного, независимо от стратегии контроля за аритмией.

Поступила / Received 03.11.2020

Поступила после рецензирования / Revised 18.11.2020

Принята в печать / Accepted 18.11.2020

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

- Hindricks G., Potpara T., Dagres N., Arbelo E., Bax J.J., Blomström-Lundqvist C. et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2020;ehaa612. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612.
- Lip G.Y.H. The ABC pathway: an integrated approach to improve AF management. *Nat Rev Cardiol*. 2017;14(11):627–628. doi: 10.1038/nrcardio.2017.153.
- Yoon M., Yang P.S., Jang E., Yu H.T., Kim T.H., Uhm J.S. et al. Improved population-based clinical outcomes of patients with atrial fibrillation by compliance with the simple ABC (Atrial Fibrillation Better Care) pathway for integrated care management: a nationwide cohort study. *Thromb Haemost*. 2019;119(10):1695–1703. doi: 10.1055/s-0039-1693516.
- Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S., Eikelboom J., Oldgren J., Parekh A. et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361(12):1139–1151. doi: 10.1056/NEJMoa0905561.
- Eikenboom J.W., Wallentin L., Connolly S.J., Ezekowitz M., Healey J.S., Oldgren J. et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation*. 2011;123(21):2363–2372. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.004747.
- Graham D.J., Reichman M.E., Wernecke M., Zhang R., Southworth M.R., Levenson M. et al. Cardiovascular, Bleeding, and Mortality Risks in Elderly Medicare Patients Treated with Dabigatran or Warfarin for Non-Valvular Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2015;131(2):157–164. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.012061.
- Connolly S.J., Wallentin L., Ezekowitz M.D., Eikelboom J., Oldgren J., Reilly P.A. et al. The Long-Term Multicenter Observational Study of Dabigatran Treatment in Patients With Atrial Fibrillation (RELYABLE) Study. *Circulation*. 2013;128(3):237–243. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.001139.
- Carmo J., Moscoso Costa F., Ferreira J., Mendes M. Dabigatran in real-world atrial fibrillation. Meta-analysis of observational comparison studies with vitamin K antagonists. *Thromb Haemost*. 2016;116(4):754–763. doi: 10.1160/TH16-03-0203.
- Huisman M.V., Rothman K.J., Paquette M., Teutsch C., Diener H.C., Dubner S.J. et al. GLORIA-AF Investigators. Two-year follow-up of patients treated with dabigatran for stroke prevention in atrial fibrillation: Global Registry on Long-Term Antithrombotic Treatment in Patients with Atrial Fibrillation (GLORIA-AF) registry. *Am Heart J*. 2018;198:55–63. doi: 10.1016/j.ahj.2017.08.018.
- Brunetti N.D., Tarantino N., De Gennaro L., Correale M., Santoro F., Di Biase M. Direct oral anti-coagulants compared to vitamin-K antagonists in cardioversion of atrial fibrillation: an updated meta-analysis. *J Thromb Thrombolysis*. 2018;45(4):550–556. doi: 10.1007/s11239-018-1622-5.
- Calkins H., Hindricks G., Cappato R., Kim Y.H., Saad E.B., Aguinaga L. et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2017;14(10):e275–e444. doi: 10.1016/j.hrthm.2017.05.012.
- Calkins H., Willems S., Gerstenfeld E.P., Verma A., Schilling R., Hohnloser S.H. et al. Uninterrupted dabigatran versus warfarin for ablation in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2017;376(17):1627–1636. doi: 10.1056/NEJMoa1701005.
- Liu X.H., Gao X.F., Chen C.F., Chen B., Xu Y.Z. Thromboembolism and bleeding risk in atrial fibrillation ablation with uninterrupted anticoagulation between new oral anticoagulants and vitamin K antagonists: insights from an updated meta-analysis. *J Thromb Thrombolysis*. 2020;50(1):201–210. doi: 10.1007/s11239-019-01989-5.
- Siegel D., Yudin J., Kaatz S., Douketis J.D., Lim W., Spyropoulos A.C. Peri-procedural Heparin Bridging in Patients Receiving Vitamin K Antagonists: Systematic Review and Meta-Analysis of Bleeding and Thromboembolic Rates.

- Circulation*. 2012;126(13):1630–1639. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.105221.
15. Brinkmeier-Theofanopoulou M., Panagiotis T., Wehrkamp-Richter S., Radzewitz A., Merkel M., Schymik G. et al. Periprocedural anticoagulation during left atrial ablation: interrupted and uninterrupted vitamin K-antagonists or uninterrupted novel anticoagulants. *BMC Cardiovasc Disord*. 2018;18(1):71. doi: 10.1186/s12872-018-0804-6.
 16. Nogami A., Harada T., Sekiguchi Y., Otani R., Yoshida Y., Yoshida K et al. Safety and Efficacy of Minimally Interrupted Dabigatran vs Uninterrupted Warfarin Therapy in Adults Undergoing Atrial Fibrillation Catheter Ablation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2019;2(4):e191994. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.1994.
 17. Beyer-Westendorf J., Förster K., Pannach S., Ebertz F., Gelbricht V., Thieme C. et al. Rates, management, and outcome of rivaroxaban bleeding in daily care: results from the Dresden NOAC registry. *Blood*. 2014;124(6):955–962. doi: 10.1182/blood-2014-03-563577.
 18. Testa S., Ageno W., Antonucci E., Morandini R., Beyer-Westendorf J., Paciaroni M. al. Management of major bleeding and outcomes in patients treated with direct oral anticoagulants: results from the START-Event registry. *Intern Emerg Med*. 2018;13(7):1051–1058. doi: 10.1007/s11739-018-1877-z.
 19. Olesen J.B., Lip G., Lindhardsen J., Lane D.A., Ahlehoff O., Hansen M.L. et al. Risks of thromboembolism and bleeding with thromboprophylaxis in patients with atrial fibrillation: A net clinical benefit analysis using a “real world” nationwide cohort study. *Thromb Haemost*. 2011;106(4):739–749. doi: 10.1160/TH11-05-0364.
 20. Steinberg B.A., Shrader P., Thomas L., Ansell J., Fonarow G.C., Gersh B.J. et al O. Off-label dosing of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and adverse outcomes: the ORBIT-AF II registry. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(24):2597–2604. doi: 10.1016/j.jacc.2016.09.966.
 21. Yao X., Shah N.D., Sangaralingham L.R., Gersh B.J., Noseworthy P.A. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulant dosing in patients with atrial fibrillation and renal dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(23):2779–2790. doi: 10.1016/j.jacc.2017.03.600
 22. Friberg L., Rosenqvist M., Lip G.Y. Net Clinical Benefit of Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation: A Report From the Swedish Atrial Fibrillation Cohort Study. *Circulation*. 2012;125(19):2298–2307. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.055079.
 23. Steffel J., Verhamme P., Potpara T., Albaladejo P., Antz M., Desteghe L. et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2018;39(16):1330–1393. doi: 10.1093/eurheartj/ehy136.
 24. Staerk L., Lip G.Y., Olesen J.B., Fosbøl E.L., Pallisgaard J.L., Bonde A.N. et al. Stroke and recurrent haemorrhage associated with antithrombotic treatment after gastrointestinal bleeding in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *BMJ*. 2015;351:h5876. doi: 10.1136/bmj.h5876.
 25. Knuuti J., Wijns W., Saraste A., Capodanno D., Barbato E., Funck-Brentano C. et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020;41(3):407–477. doi: 10.1093/eurheartj/ehz425.
 26. January C.T., Wann L.S., Calkins H., Chen L.Y., Cigarroa J.E., Cleveland J.C. Jr. et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(1):104–132. doi: 10.1016/j.jacc.2019.01.011.
 27. Cannon C.P., Bhatt D.L., Oldgren J., Lip G.Y.H., Ellis S.G., Kimura T. et al. Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2017;377(16):1513–1524. doi: 10.1056/NEJMoa1708454.

Информация об авторах:

Екатерина Станиславовна Кропачева, к.м.н., отдел клинических проблем атеротромбоза, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии; Россия, 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а; e-mail: KateKrab@list.ru

Панченко Елизавета Павловна, д.м.н., профессор, руководитель отдела клинических проблем атеротромбоза, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии; 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а; e-mail: lipapanchenko@mail.ru

Information about the author:

Ekaterina S. Kropacheva, Cand. of Sci. (Med.), Department of Clinical Problems in Atherothrombosis, National Medical Research Center for Cardiology; Russia, 15a, 3rd Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia; e-mail: KateKrab@list.ru

Elizaveta P. Panchenko, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Clinical Problems in Atherothrombosis, National Medical Research Center for Cardiology; Russia, 15a, 3rd Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia; e-mail: lipapanchenko@mail.ru

Прадакса®
дабигатрана этексилат

Праксбайнд®
идаруцизумаб

ВАШ ВЫБОР – ЕЕ БУДУЩЕЕ!

**Прадакса® – это единственный#
НОАК, сочетающий 4 преимущества
по сравнению с хорошо
контролируемым варфарином¹:**

- ✓ Снижение на 24%* риска ишемического инсульта^{1,2}
- ✓ Снижение на 20%** риска сердечно-сосудистой смерти³
- ✓ Снижение на 72%** риска внутрисердечных кровоизлияний³
- ✓ Возможность нейтрализации в неотложной ситуации⁴⁻⁶

¹Среди лекарственных препаратов в Государственном реестре лекарственных средств по состоянию на 12.12.2019, доступно по ссылке: <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>. **Снижение относительного риска для дозировки 150 мг у пациентов с ФП. *Снижение относительного риска при назначении согласно инструкции у пациентов с ФП. ФП – фибрилляция предсердий.

1. Connolly SJ et al. N Engl J Med. 2009;361:1139–1151. 2. Прадакса: EU, SmpC, доступно по ссылке http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf, дата доступа – 11.12.2019. 3. Lip GY et al. Thromb Haemost. 2014; 111: 933–942. 4. Raval AN et al. Circulation. 2017;135:e604–e633. 5. Eikelboom JW et al. Br J Anaesth. 2017, 6. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Праксбайнд, ЛП-005017.

ПРАДАКСА® 150 мг. Краткая инструкция по медицинскому применению. Регистрационный номер: ЛП-000872 (для дозировки 150 мг). **МНН:** дабигатрана этексилат. **Лекарственная форма:** капсулы. **Состав:** одна капсула содержит действующее вещество 172,95 мг дабигатрана этексилата мезиката, что соответствует 150 мг дабигатрана этексилата. **Код АТХ: B01AE07.** **Показания:** профилактика инсульта, системных тромбоэмболий и снижения сердечно-сосудистой смертности у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий и одним или более факторами риска, такими как перенесенный инсульт или транзиторная ишемическая атака (ТИА), возраст ≥75 лет, хроническая сердечная недостаточность (III функционального класса по классификации NYHA), сахарный диабет, артериальная гипертония, сосудистое заболевание (коронарный инфаркт миокарда, заболевание периферических артерий или атеросклеротическая бляшка в аорте), лечение и профилактика рецидивов острого тромбоза глубоких вен (ТБГВ) и/или тромбоза легочной артерии (ТЛАЭ) и профилактики смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями. **Противопоказания:** известная гиперчувствительность к дабигатрану, дабигатрану этексилату или к любому из вспомогательных веществ; тяжелая степень почечной недостаточности (КФД <30 мл/мин); активное клинически значимое кровоизлияние; поражение органов в результате клинически значимого кровоизлияния, включая геморагический инсульт в течение 6 месяцев до начала терапии; наличие состояний, при которых повышены риски больших кровоизлияний, в том числе ишемический или надпочечный ЖКТ, наличие злокачественных образований с высоким риском кровоизлияния, недавнее повреждение головного или спинного мозга, недавние операции на головном или спинном мозге или офтальмологическая операция, недавнее внутримозговое кровоизлияние, наличие или подозрение на варикозно расширенные вены пищевода, врожденные артериовенозные дефекты, сосудистые аневризмы или большие внутримозговые или внутримозговые сосудистые аномалии, одновременное назначение любых других антикоагулянтов, в том числе нефракционированного гепарина, низкомолекулярных гепаринов (НМГ) (энксапарин, датипарин и др.), производных гепарина (фондапаринус и др.), пероральных антикоагулянтов (варфарин, ривароксабан, апиксабан и др.), за исключением случаев периода лечения с или на препарат ПРАДАКСА или в случае применения нефракционированного гепарина в дозе, необходимой для поддержания центрального венозного или артериального катетера или при выполнении катетерной абляции при фибрилляции предсердий; одновременное назначение мощных ингибиторов P-гликопротеина, котормололов для системного применения, циклоспорина, итраконазола, такролимуса и дронадронала; нарушения функции печени и заболевания печени, которые могут повлиять на выживаемость; наличие протезированного клапана сердца, требующего назначения антикоагулянтной терапии; беременность и период грудного вскармливания; возраст до 18 лет (клинические данные отсутствуют). **Способ применения и дозировка:** капсулы следует принимать внутрь независимо от времени приема пищи, запивая стаканом воды для облегчения прохождения препарата в желудок. Не следует вскрывать капсулу. **Способы введения:** при введении капсулы из блистера: оторвать одну индивидуальную блистерную упаковку по линии perforации; вынуть капсулу из блистера, отложив ее фольгу; не выдавливайте капсулы через фольгу. **Побочные действия:** Частота (<1/100, <1/10 случаев): анемия, носовое кровоизлияние, желудочно-кишечные кровоизлияния, дикие желудочно-кишечные кровотечения, боль в животе, диарея, диспепсия, тошнота, кожный геморрагический синдром, ургентные желудочно-кишечные кровотечения, в т.ч. гематурия. **Нарушение всех побочных эффектов представлено в инструкции по медицинскому применению.** **Особые указания.** **Риск развития кровоизлияния.** Применение препарата ПРАДАКСА, так же как и других антикоагулянтов, рекомендуется с осторожностью при состояниях, характеризующихся повышенным риском кровоизлияния. Во время терапии препаратом ПРАДАКСА возможны развитие кровоизлияний различной локализации. Снижение уровня гемоглобина или гематокрита по невыясненным причинам или снижение АД является основанием для поиска источника кровоизлияния. В ситуациях опасных для жизни или неконтролируемого кровоизлияния, когда требуется быстрое прекращение антикоагулянтного эффекта дабигатрана, доступен специфический антагонист Праксбайнд® (идаруцизумаб). **Детальное клиническое наблюдение.** Детальное наблюдение в отношении признаков кровоизлияния или внематочной беременности на протяжении всего периода лечения, особенно если присутствуют сразу несколько факторов риска. **Условия хранения.** Хранить в оригинальной упаковке для защиты от влаги при температуре не выше 25 °С. Не помещать капсулы в таблетки и организаторы для лекарств, за исключением тех, в которых они могут оставаться в оригинальной упаковке (блистер). Хранить в недоступном для детей месте. **Срок годности:** 3 года. Не использовать после истечения срока годности. **Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению.**

ПРАКСБАЙНД®. Краткая инструкция по медицинскому применению. Регистрационный номер: ЛП-005017. **Международное непатентованное наименование:** идаруцизумаб. **Лекарственная форма:** раствор для внутривенного введения. **Состав на 1 флакон.** Действующее вещество: идаруцизумаб 250000 г. **Показания к применению.** Препарат ПРАКСБАЙНД® – это специфический антагонист дабигатрана, показанный пациентам, получающим лечение препаратом ПРАДАКСА, в тех ситуациях, когда требуется быстрое устранение антикоагулянтных эффектов дабигатрана, а именно, при экстремной хирургической ампутации конечностей, при экстренном гемостазе или неконтролируемом кровоизлиянии. **Противопоказания.** Возраст до 18 лет (клинические данные отсутствуют); гиперчувствительность к действующему веществу или вспомогательным компонентам препарата. **Способ применения и дозировка.** Рекомендуемая доза препарата составляет 5 г (2 флакона по 2,5 г/50 мл). Препарат (2 флакона по 2,5 г/50 мл) вводится внутривенно в виде двух последовательных инфузий длительностью не более 5–10 мин каждая или в виде болуса. У ограниченного числа пациентов в течение 24 часов после приема идаруцизумаба наблюдалось восстановление концентрации несвязанного дабигатрана и сопутствующая пролонгация тестов на свертывание. Возможно применение второй дозы в 5 г препарата ПРАКСБАЙНД® в следующей ситуации: возобновление клинически значимого кровоизлияния вместе с увеличением времени свертывания или пациент нуждается во второй неотложной хирургической процедуре при увеличенном времени свертывания. Соответствующие параметры коагуляции – активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), разведенное тромбоинновое время (ТВ) и жареновое время свертывания (ЗВС). Лекарственные препараты для парентерального введения перед назначением следует проверять на наличие механических включений и изменение цвета. **Препарат ПРАКСБАЙНД® не следует смешивать с другими лекарственными препаратами.** Введение препарата может быть осуществлено через установленную венозную катетер. Катетер необходимо промыть стерильным раствором натрия хлорида 9 мг/мл (0,9%) до и после инфузии препарата. **Одновременное введение других препаратов через тот же венозный доступ не разрешается.** До начала использования запечатанный флакон может в течение 48 часов находиться при комнатной температуре (до 30 °С), если хранится во вторичной упаковке, защищающей от света. При комнатной температуре после вскрытия флакон идуцизумаб сохраняет физическую и химическую стабильность в течение 6 часов. Раствор не должен оставаться на свету более чем на 6 часов. ПРАКСБАЙНД® – препарат для однократного использования и не содержит консервантов. **Возобновление антигеморрагической терапии.** Применение препарата ПРАДАКСА может быть возобновлено через 24 часа после введения препарата ПРАКСБАЙНД® при стабильном клиническом состоянии и достижении адекватного гемостаза. Другие антигеморрагические препараты (например, низкомолекулярные гепарины) могут назначаться в любое время при стабильном клиническом состоянии и достижении адекватного гемостаза. Отсутствие антигеморрагической терапии подтверждает пациентам риски тромбообразования вследствие иммуноцита и их заблаговременного или планового прекращения. **Почечная недостаточность.** У пациентов с нарушенной функцией почек коррекция дозы не требуется. **Почечная недостаточность.** не влияет на фармакокинетику и фармакодинамику препарата ПРАКСБАЙНД®. **Побочные действия.** Безопасность препарата ПРАКСБАЙНД® была изучена в исследованиях III фазы у 503 пациентов с неконтролируемыми кровоизлияниями или необходимостью выполнения экстренного хирургического вмешательства или ивальной процедуры во время приема препарата ПРАДАКСА, а также у 224 здоровых добровольцев в исследованиях I фазы. Побочные реакции не выявлены. **Условия хранения.** Хранить при температуре 2–8 °С в картонной упаковке для защиты от света. **Срок годности:** 3 года. **Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению.**

РФ-11-0056-02-000000000000



ООО «Берингер Ингельхайм», 125171 Москва, Ленинградское шоссе, 16А, стр. 3. Телефон (495) 5445404. Факс (495) 5445620.
www.boehringer-ingelheim.ru, Сообщить информацию о нежелательных явлениях можно по следующему адресу: ООО «Берингер Ингельхайм».
Почтовый адрес: 125171, Москва, Ленинградское шоссе, 16А, стр. 3. Тел.: +7 495 544 50 44. Электронная почта:
PV_Jocul_Russia@boehringer-ingelheim.com



Роль эдоксабана в профилактике тромбоземболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий

О.О. Шахматова, ORCID: 0000-0002-4616-1892, e-mail: olga.shahmatova@gmail.com

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

Резюме

Эдоксабан представляет собой селективный прямой ингибитор Ха-фактора свертывания. Прием эдоксабана в дозе 60 мг/сут – эффективная и безопасная опция в профилактике тромбоземболических осложнений у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, в т. ч. в составе комбинированной терапии у пациентов после чрескожных коронарных вмешательств. ENGAGE AF-TIMI 48 на сегодняшний день является самым масштабным исследованием, сравнивающим прямые пероральные антикоагулянты и варфарин у пациентов с фибрилляцией предсердий, как по числу участников, так и по продолжительности наблюдения. Для эдоксабана разработан адекватный подход к снижению дозы у пациентов с вероятным повышением концентрации препарата в плазме, обусловленным нарушением почечной функции, маленькой массой тела или межлекарственными взаимодействиями. Подобное снижение дозы не приводит к увеличению частоты ишемических осложнений.

Эдоксабан характеризуется оптимальным профилем безопасности у пациентов с хронической болезнью почек умеренной степени, малым числом межлекарственных взаимодействий и удобным режимом приема. У пациентов с фибрилляцией предсердий и сопутствующей ишемической болезнью сердца прием эдоксабана ассоциируется со снижением частоты инфарктов миокарда, а также инсультов и эпизодов системной тромбоземболии в сравнении с варфарином. Препарат с успехом может применяться в качестве антикоагулянтного сопровождения кардиоверсии и катетерной абляции по поводу фибрилляции предсердий.

Прием эдоксабана не требует рутинного лабораторного контроля. В случае возникновения внеплановых ситуаций (жизнеугрожающее кровотечение, экстренное хирургическое вмешательство) у принимающих эдоксабан пациентов для оценки степени антикоагуляции следует использовать определение анти-Ха активности. Продолжаются клинические исследования специфического антидота эдоксабана – андексанета альфа. До одобрения специфического антидота при тяжелых и жизнеугрожающих кровотечениях на фоне применения эдоксабана следует рассмотреть использование концентрата протромбинового комплекса. Накоплены данные об эффективном и безопасном применении эдоксабана в рутинной клинической практике.

Ключевые слова: эдоксабан, прямые пероральные антикоагулянты, фибрилляция предсердий, кардиоверсия, катетерная абляция, кровотечения, инсульт

Для цитирования: Шахматова О.О. Роль эдоксабана в профилактике тромбоземболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий. *Атеротромбоз*. 2020;(2):28-43. doi: 10.21518/2307-1109-2020-2-28-43.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов

The role of edoxaban in preventing thromboembolic complications in patients with atrial fibrillation

Olga O. Shakhmatova, ORCID: 0000-0002-4616-1892, e-mail: olga.shahmatova@gmail.com

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

Abstract

Edoxaban is a selective direct factor Xa inhibitor. Edoxaban in a dose of 60 mg per day is an effective and safe option in the prevention of thromboembolic complications in patients with nonvalvular atrial fibrillation, including in combination therapy in patients after percutaneous coronary interventions. ENGAGE AF-TIMI 48 is currently the most extensive study comparing direct oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation, both in terms of number of participants and duration of observation. For edoxaban, an adequate approach to dose reduction has been developed in patients with alikely increase in plasma concentration

due to renal impairment, low body weight or inter-drug interactions. Such dose reduction does not lead to an increase in the frequency of ischemic complications.

Edoxaban is characterized by an optimal safety profile in patients with chronic moderate kidney disease, a small number of drug interactions and a convenient mode of administration. In patients with atrial fibrillation and concomitant ischemic heart disease, the use of Edoxaban is associated with a decrease in the frequency of myocardial infarctions, as well as strokes and episodes of systemic thromboembolism in comparison with warfarin. The drug can be successfully used as anticoagulant support for cardioversion and catheter ablation for atrial fibrillation.

Edoxaban intake does not require routine laboratory control. In case of unexpected situations (life-threatening bleeding, urgent surgical intervention) in patients receiving edoxaban, to assess the degree of anticoagulation should use the determination of anti-Xa activity. Clinical studies of a specific antidote of edoxaban - andexanet alfa are ongoing. Before approval of the specific antidote in severe and life-threatening bleedings against the background of edoxaban administration, the use of prothrombin complex concentrate should be considered. Data on the effective and safe use of edoxaban in routine clinical practice have been accumulated.

Keywords: edoxaban, direct oral anticoagulants, atrial fibrillation, cardioversion, catheter ablation, bleeding, stroke

For citation: Shakhmatova O.O. The role of edoxaban in preventing thromboembolic complications in patients with atrial fibrillation. *Aterotromboz = Atherothrombosis*. 2020;(2):28–43. (In Russ.) doi: 10.21518/2307-1109-2020-2-28-43

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

ВВЕДЕНИЕ

Эдоксабан – четвертый представитель класса прямых пероральных антикоагулянтов (ПОАК), зарегистрированный в Европе и США в 2015 г. для профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП)¹. В ближайшее время ожидается его регистрация в РФ.

ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОДИНАМИКИ И ФАРМАКОКИНЕТИКИ. ЛАБОРАТОРНЫЙ КОНТРОЛЬ

По механизму действия эдоксабан представляет собой селективный прямой ингибитор Ха-фактора свертывания. Характеризуется быстрым началом действия – пик концентрации препарата в крови приходится на 1–2 ч после его приема [1]. При пероральном приеме биодоступность составляет 62%. Эдоксабан может назначаться независимо от приема

пищи, не оказывающего принципиального влияния на всасывание препарата [2, 3]. Возможен прием эдоксабана в измельченном виде, в т.ч. через назогастральный зонд [4]. Ингибиторы протонной помпы, H₂-блокаторы, содержащие алюминий и магний антациды, не оказывают существенного влияния на всасывание эдоксабана [5].

В печени метаболизируется не более 10% препарата, остальная его часть в неизменном виде выводится почками (50%) или путем билиарной секреции (40%) [6]. Время полувыведения эдоксабана из плазмы составляет 10–14 ч.

Препарат характеризуется благоприятным спектром межлекарственных взаимодействий, поскольку лишь в незначительной степени является субстратом цитохрома CYP3A4 (не более 4% препарата метаболизируется с участием данного фермента). Во всасывании эдоксабана в кишечнике участвует гликопротеин P, поэтому совместный прием антикоагулянта с прочими субстратами этой транспортной молекулы, а также ее ингибиторами и активаторами может оказывать значимое влияние на концентрацию эдоксабана. В табл. приведена информация об основных

¹ Lixiana. Summary of Product Characteristics (SPC) d (eMC). Available at: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/6905/smpc#gref>; Savaysa™ (edoxaban) tablets for oral use: full prescribing information. Parsippany: Daiichi Sankyo Inc.; 2015. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/206316lbl.pdf.

межлекарственных взаимодействиях эдоксабана² [5, 7–10]. Состав пищи не оказывает заметного влияния на фармакокинетику эдоксабана.

Прием эдоксабана не требует рутинного лабораторного контроля. Однако ряд внеплановых ситуаций: жизнеугрожающее кровотечение, экстренное хирургическое вмешательство, необходимость проведения тромболиза в случае развития инсульта предполагают оценку степени антикоагуляции. На фоне приема эдоксабана может увеличиваться протромбиновое время (ПВ), международное нормализованное отношение (МНО), в меньшей степени – активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), активированное время свертывания; тромбиновое время не меняется [3, 5]. Однако нормальные значения ПВ или АЧТВ вовсе не означают, что препарат не действует. Единственным адекватным методом лабораторного контроля для эдоксабана является определение анти-Ха активности [5, 11].

РЕГИСТРАЦИОННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ENGAGE AF – TIMI 48

ENGAGE AF – TIMI 48 (Effective Anticoagulation with Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation – Thrombolysis in Myocardial Infarction 48) – многоцентровое международное рандомизированное двойное слепое исследование III фазы, в котором эдоксабан в дозе 30 или 60 мг 1 раз в сутки сравнивался с варфарином (МНО 2–3) [12]. Режим дозирования эдоксабана был выбран по результатам исследования II фазы, которое, помимо прочего, показало, что двукратный прием той же суточной дозы эдоксабана ассоциируется с большей частотой геморрагических осложнений [13].

² Lixiana. Summary of Product Characteristics (SPC) d (eMC). Available at: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/6905/smpc#gref>.

ENGAGE AF – TIMI 48 на сегодняшний день является самым масштабным исследованием, сравнивающим ПОАК и варфарин у пациентов с фибрилляцией предсердий, как по числу включенных пациентов (n = 21 105), так и по продолжительности наблюдения (медиана длительности наблюдения 2,8 лет).

В исследование включались пациенты старше 21 года с подтвержденной неклапанной фибрилляцией предсердий и средним/высоким риском тромбоэмболических осложнений (индекс CHADS₂–2 балла и более). Основные критерии исключения – обратимая причина ФП; ОКС, реваскуляризация миокарда или инсульт менее 1 мес. назад; клиренс креатинина менее 30 мл/мин; высокий риск кровотечений; двойная антитромбоцитарная терапия; иные показания к приему антикоагулянтов. Включенные пациенты рандомизировались в соотношении 1:1:1 в группы эдоксабана 60 мг, эдоксабана 30 мг или варфарина (целевое МНО 2–3). Доза эдоксабана снижалась вдвое при наличии хотя бы одного из нижеперечисленных критериев: клиренс креатинина 30–50 мл/мин, масса тела ≤ 60 кг, сопутствующий прием ингибиторов Р-гликопротеина (верапамила, хинидина, дронадарона). При отмене этих препаратов доза эдоксабана увеличивалась до полной.

Группы пациентов были хорошо сбалансированы по основным клиническим характеристикам и сопутствующей терапии. Средний возраст составил 72 года, порядка 62% включенных пациентов были мужчинами, среднее значение индекса CHADS₂ составило 2,8 балла. У пациентов группы варфарина время пребывания МНО в целевом диапазоне составило 64,9%, что сопоставимо с показателями в реальной клинической практике согласно данным международных регистров [14].

Первичная конечная точка по эффективности в данном исследовании – частота инсульта и системных тромбоэмболических осложнений. Основной конечной

ТАБЛИЦА. Основные межлекарственные взаимодействия эдоксабана
TABLE. Main drug interactions of edoxaban

Препарат	Изменение концентрации эдоксабана	Снижение дозы до 30 мг	Применение в полной дозе, но с осторожностью
Антиаритмические препараты			
Дронедарон	↑↑↑ 85% AUC	+	-
Амиодарон	↑↑ 40% AUC	-	+
Хинидин*	↑↑ 77% AUC	+	-
Верапамил*	↑↑ 53% AUC	+	-
Антибактериальные и противогрибковые препараты, иммунодепрессанты			
Эритромицин	↑↑↑ 85% AUC	+	-
Рифампицин**	↓ 35% AUC	-	+
Кетоконазол	↑↑↑ 87% AUC	+	-
Циклоспорин	↑↑↑ 73% AUC	+	-
Психотропные и противосудорожные препараты			
Карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал (входит в состав препаратов Корвалол, Валокордин), препараты на основе зверобоя продырявленного	↓#	-	+
Препараты, применяемые для лечения COVID-19			
Хлорохин, гидроксихлорохин	↑#	-	+
Атазанавир	↑↑#	+	-
Лопинавир/ритонавир	↑↑#	+	-
Азитромицин	↑#	-	+

– Предполагаемый эффект.

* – Информация о снижении дозы эдоксабана на фоне приема верапамила и хинидина приведена в соответствии с рекомендациями Европейского общества Кардиологов 2020 г. [5]. В европейской инструкции по применению эдоксабана указано, что прием верапамила и хинидина не требует снижения дозы эдоксабана.

** – В инструкции по применению эдоксабана, действующей на территории США, указано, что совместный прием эдоксабана и рифампицина не рекомендован.

Также потенциально возможно взаимодействие эдоксабана с кларитромицином, прочими азоловыми антимикотиками (помимо кетоконазола), ВИЧ-специфическими противовирусными препаратами.

AUC – площадь под кривой концентрации.

точкой по безопасности являлась частота больших кровотечений (по критериям ISTH). Исследование было спланировано, чтобы в первую очередь показать, что терапия эдоксабаном не хуже лечения варфарином. Анализ проводился в модифицированном режиме «по намерению лечить»: анализировались

пациенты, которые получили хотя бы 1 дозу исследуемого препарата. В случае достижения критериев того, что эдоксабан не хуже варфарина, планировался дальнейший анализ для оценки потенциальных преимуществ эдоксабана над варфарином в режиме «по намерению лечить».

Частота инсульта и системной тромбоэмболии за год наблюдения составила 1,50% в группе варфарина, 1,18% в группе высокой дозы эдоксабана (отношение шансов (ОШ) 0,79; 97,5%-ный доверительный интервал (ДИ) 0,63–0,99; $p < 0,001$ для гипотезы «эдоксабан в высокой дозе не хуже варфарина») и 1,61% в группе низкой дозы эдоксабана (ОШ 1,07; 97,5% ДИ 0,87–1,31; $p = 0,005$ для гипотезы «эдоксабан в низкой дозе не хуже варфарина»). При проверке гипотезы о преимуществах эдоксабана в сравнении с варфарином была выявлена тенденция к снижению частоты инсульта и системных тромбоэмболий в группе высокой дозы эдоксабана (ОШ 0,87; 97,5% ДИ 0,73–1,04; $p = 0,08$) (рис. 1А). Для низкой дозы эдоксабана, напротив, была выявлена тенденция к увеличению частоты первичной конечной точки (ОШ 1,13; 97,5% ДИ 0,96–1,34; $p = 0,10$) (рис. 1А).

Частота больших кровотечений за год составила 3,43% в группе варфарина, 2,75% – в группе высокой дозы эдоксабана (ОШ 0,80; 95% ДИ

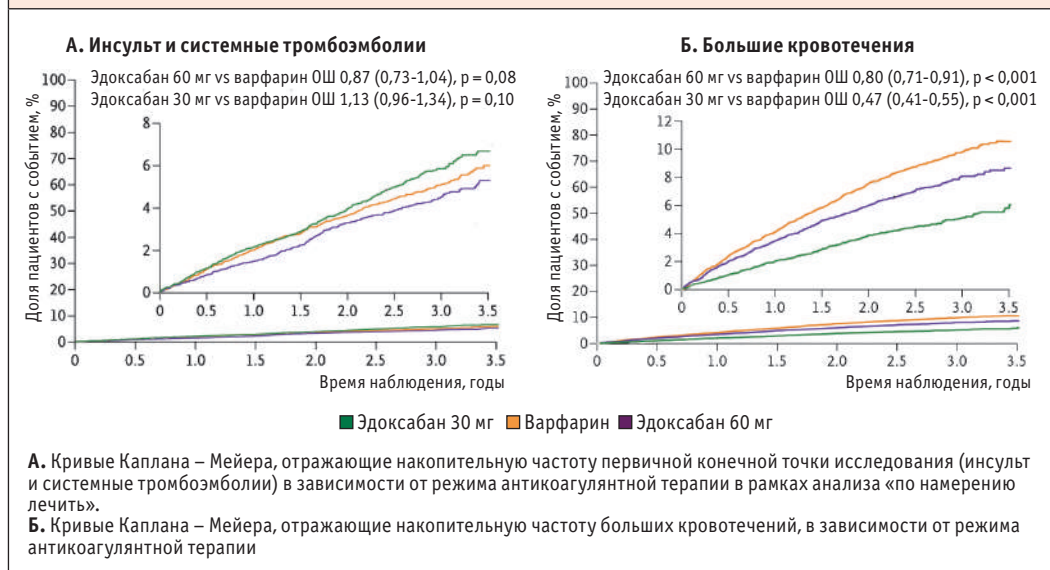
0,71–0,91; $p < 0,001$) и 1,61% в группе низкой дозы эдоксабана (ОШ 0,47; 95% ДИ 0,41–0,55; $p < 0,001$) (рис. 1Б).

Поскольку прием низкой дозы эдоксабана 30/15 мг ассоциировался с тенденцией к увеличению частоты инсультов и системных эмболий, а также с достоверно более высокой в сравнении с варфарином частотой ишемических инсультов (ОШ 1,41; 95% ДИ 1,19–1,67, $p < 0,001$), данный режим приема эдоксабана не был в дальнейшем одобрен для профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с ФП³ [5]. Более подробно мы остановимся на результатах применения эдоксабана в высокой дозе 60/30 мг/сут.

Как и другие ПОАК, эдоксабан в дозе 60/30 мг/сут существенно снижал риск

³ Lixiana. Summary of Product Characteristics (SPC) d (eMC). Available at: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/6905/smpc#gref>; Savaysa™ (edoxaban) tablets for oral use: full prescribing information. Parsippany: Daiichi Sankyo Inc.; 2015. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/2063161bl.pdf.

РИСУНОК 1. Основные результаты исследования ENGAGE AF – TIMI 48
FIGURE 1. Main results of the ENGAGE AF-TIMI 48 study



геморрагического инсульта в сравнении с варфарином (ОШ 0,54; 95% ДИ 0,38–0,77; $p < 0,001$). Риск ишемического инсульта был сопоставим между группами эдоксабана 60/30 мг и варфарина (ОШ 1,00; 95% ДИ 0,83–1,19; $p = 0,97$). В группе высокой дозы эдоксабана достоверно реже в сравнении с варфарином регистрировались такие геморрагические осложнения, как фатальные кровотечения, кровотечения в критические органы, внутричерепные кровоизлияния, клинически значимые небольшие кровотечения, любые явные кровотечения. Частота желудочно-кишечных кровотечений на фоне приема эдоксабана в сравнении с варфарином была несколько выше.

В группе высокой дозы эдоксабана оказалась достоверно ниже частота ключевых вторичных конечных точек, прежде всего сердечно-сосудистой смертности (ОШ 0,86; 95% ДИ 0,77–0,97; $p = 0,013$); была выявлена тенденция к снижению смертности от всех причин (ОШ 0,92; 95% ДИ 0,83–1,01, $p = 0,08$). Также прием эдоксабана в высокой дозе ассоциировался со снижением частоты таких комбинированных конечных точек, как инсульт, системная эмболия и сердечно-сосудистая смерть (ОШ 0,87; 95% ДИ 0,78–0,96; $p = 0,005$); инфаркт миокарда, инсульт, системная тромбоэмболия, сердечно-сосудистая смерть (включая геморрагические осложнения) (ОШ 0,88; 95% ДИ 0,81–0,97; $p = 0,01$), а также инсульт, системная тромбоэмболия или смерть от всех причин (ОШ 0,90; 95% ДИ 0,82–0,98; $p = 0,02$).

В исследовании ENGAGE AF – TIMI 48 оценивалась частота конечных точек, характеризующих суммарную клиническую эффективность сравниваемых препаратов и объединяющих наиболее клинически значимые ишемические и геморрагические осложнения. Прием эдоксабана в высокой дозе ассоциировался с меньшей в сравнении с варфарином частотой таких комбинированных конечных точек, как инсульт, системная тромбоэмболия,

большое кровотечение и смерть от всех причин (ОШ 0,89; 95% ДИ 0,83–0,96; $p = 0,003$); инвалидизирующий инсульт, жизнеугрожающее кровотечение и смерть от всех причин (ОШ 0,88; 95% ДИ 0,81–0,97; $p = 0,008$), а также инсульт, системная тромбоэмболия, жизнеугрожающее кровотечение и смерть от всех причин (ОШ 0,88; 95% ДИ 0,81–0,96; $p = 0,003$).

Коррекция дозы эдоксабана

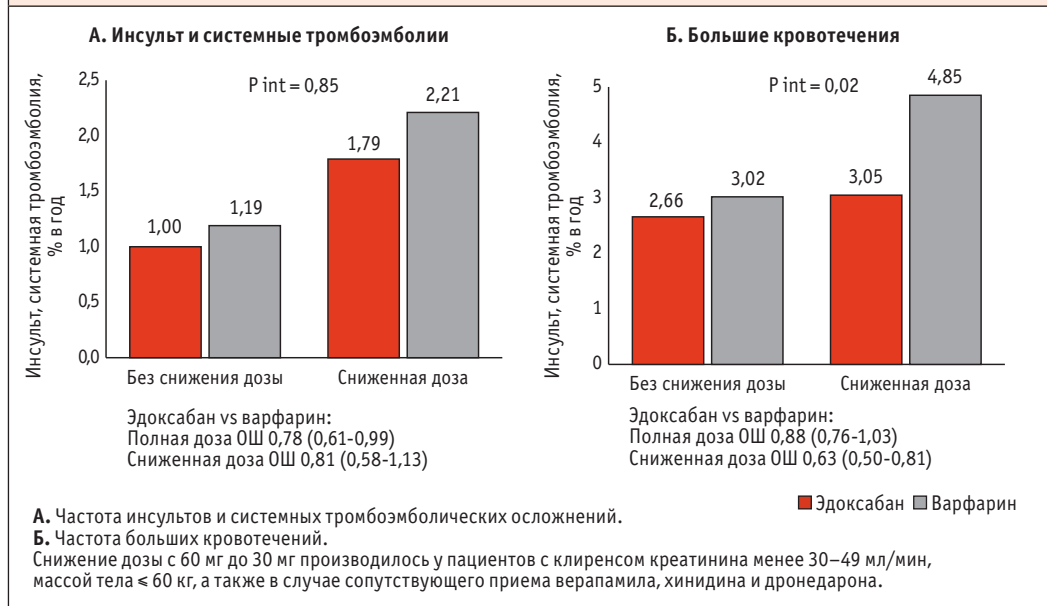
Заранее спланированный субанализ показал, что снижение дозы эдоксабана с 60 мг до 30 мг (у пациентов с КлКр 30–50 мл/мин, массой тела менее 60 кг, а также сопутствующим приемом верапамила, хинидина и дронедарона) не приводило к достоверному увеличению риска всех инсультов и системной эмболии, а также ишемического инсульта в сравнении с варфарином, тогда как степень снижения частоты больших кровотечений на фоне приема эдоксабана у таких пациентов была даже больше, чем в подгруппе приема полной дозы (рис. 2) [11].

ОТДЕЛЬНЫЕ ГРУППЫ ПАЦИЕНТОВ

Вторичная профилактика инсульта и системной тромбоэмболии

Порядка 28% участников исследования ENGAGE AF – TIMI 48 перенесли ранее инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ТИА). Предварительно спланированный субанализ показал, что у таких пациентов ожидаемо был выше риск ишемических осложнений и кровотечений, чем во всей когорте, но все основные выявленные тенденции сохранялись: прием эдоксабана в дозе 60/30 мг/сут ассоциировался с меньшей частотой больших кровотечений и геморрагических инсультов, а также тенденцией к снижению частоты инсульта и системных тромбоэмболий в сравнении с варфарином [12, 15]. Анализ неблагоприятных исходов у пациентов в период приема исследуемых препаратов («on treatment») показал, что прием эдоксабана 60/30 мг/сут ассоциируется со

РИСУНОК 2. Сравнительная эффективность и безопасность эдоксабана и варфарина в зависимости от приема полной дозы эдоксабана или ее снижения (подгруппа высокой дозы эдоксабана)
FIGURE 2. Comparative efficacy and safety of edoxaban and warfarin as a function of full-dose intake or its reduction (subgroup of high-dose edoxaban)



снижением суммарной частоты всех инсультов в сравнении с варфарином (ОШ 0,80; 95% ДИ 0,65–0,98) [16].

Ишемическая болезнь сердца

Пациенты с сопутствующей ИБС ($n = 4510$) продемонстрировали тенденцию к большим преимуществам эдоксабана 60/30 мг против варфарина в сравнении с пациентами без ишемической болезни сердца. Так, отношение шансов развития инсульта/системной тромбозии по сравнению с принимающими варфарин пациентами в подгруппе с сопутствующей ИБС составило 0,65 (0,46–0,92), в подгруппе без ИБС – 0,94 (0,79–1,12), $p_{int} 0,062$. Аналогично отношение шансов развития инфаркта миокарда у принимающих эдоксабан в сравнении с варфарином составило 0,69 (0,49–0,98) у пациентов с ИБС и 1,24 (0,89–1,72) у пациентов

без ИБС, $p_{int} 0,017$. Преимущества эдоксабана в отношении частоты больших кровотечений не зависели от сопутствующей ИБС (ОШ составило 0,81 и 0,80 соответственно, $p_{int} 0,97$).

Пожилые пациенты и пациенты с высоким риском падений

Пациенты 75 лет и старше были хорошо представлены в исследовании ENGAGE AF – TIMI 48 – их доля составляла 40%. Субанализ показал, что пациенты старшей возрастной категории чаще оказывались женщинами, у них была ниже масса тела, чаще встречалось нарушение почечной функции, соответственно, больше была потребность в снижении дозы эдоксабана [17]. Частота ишемических и геморрагических осложнений во всей когорте увеличивалась по мере увеличения возраста. У лиц ≥ 75 лет прием эдоксабана ассоциировался с тенденцией

к снижению частоты инсульта и системной тромбоэмболии (ОШ 0,83, 95%ДИ 0,66–1,04) и достоверным снижением частоты больших кровотечений (ОШ 0,83, 95%ДИ 0,70–0,99). Принимая во внимание большую частоту кровотечений в старшей возрастной категории, абсолютный выигрыш на фоне приема эдоксабана у пациентов старше 75 лет оказался максимальным [17].

На момент рандомизации 4,3% включенных в исследование ENGAGE AF – TIMI 48 пациентов были расценены лечащими врачами как имеющие повышенный риск падений. Чаще это были пожилые пациенты, перенесшие ранее инсульт или ТИА, страдающие сахарным диабетом, ИБС. Частота тромбоэмболических осложнений в этой подгруппе пациентов была выше в 1,5 раза, а частота больших кровотечений – в 1,74 раза. У данной категории пациентов сохранялись все преимущества эдоксабана по безопасности, а в абсолютных значениях прием эдоксабана 60/30 мг ассоциировался с еще большими преимуществами, чем во всей когорте, в отношении внутричерепных и жизнеугрожающих кровотечений, а также общей смертности [18].

Хроническая сердечная недостаточность

В исследовании ENGAGE AF – TIMI 48 сердечной недостаточностью страдало 58% включенных пациентов. Они характеризовались неблагоприятным профилем факторов риска: так, у них был выше индекс CHADS₂, чаще встречался ИМ в анамнезе. Соответственно, пациенты с ХСН имели более неблагоприятный прогноз, что выражалось в т.ч. в большей частоте сердечно-сосудистой смерти. Но даже у пациентов с ХСН III–IV ФК прием эдоксабана ассоциировался с достоверно меньшей частотой геморрагических инсультов (ОШ 0,35, 95% ДИ 0,14–0,88) [19].

Хроническая болезнь почек

Клиренс креатинина (КлКр) 15–49 мл/мин предполагает снижение дозы эдоксабана до 30 мг/сут

Всего в исследование ENGAGE оказалось включено 4074 пациентов с КлКр 30–50 мл/мин. Post-hoc-анализ исследования ENGAGE AF – TIMI 48 показал, что у пациентов с КлКр ≤ 50 мл/мин степень снижения частоты больших кровотечений больше (ОШ 0,76 (0,58–0,98), $p = 0,036$), чем у пациентов с КлКр > 50–95 мл/мин (ОШ 0,89 (0,75–1,04), $p = 0,15$) [20].

Хотя прямых сравнительных исследований, сопоставляющих эффективность и безопасность различных ПОАК, не проводилось, большой интерес представляют результаты метаанализа Nielsen et al. [21]. Было показано, что у пациентов с умеренным снижением почечной функции эдоксабан в дозе 60 мг оказался безопаснее в отношении развития больших кровотечений, чем дабигатран 110 и 150 мг, ривароксабан 20 мг, и сопоставим с апиксабаном 5 мг (рис. 3). При этом частота инсультов/системных тромбоэмболий не отличалась у пациентов, принимающих разные ПОАК. Таким образом, эдоксабан в дозе 60/30 мг в сутки представляется удачным выбором для пациентов с ФП и умеренным снижением почечной функции.

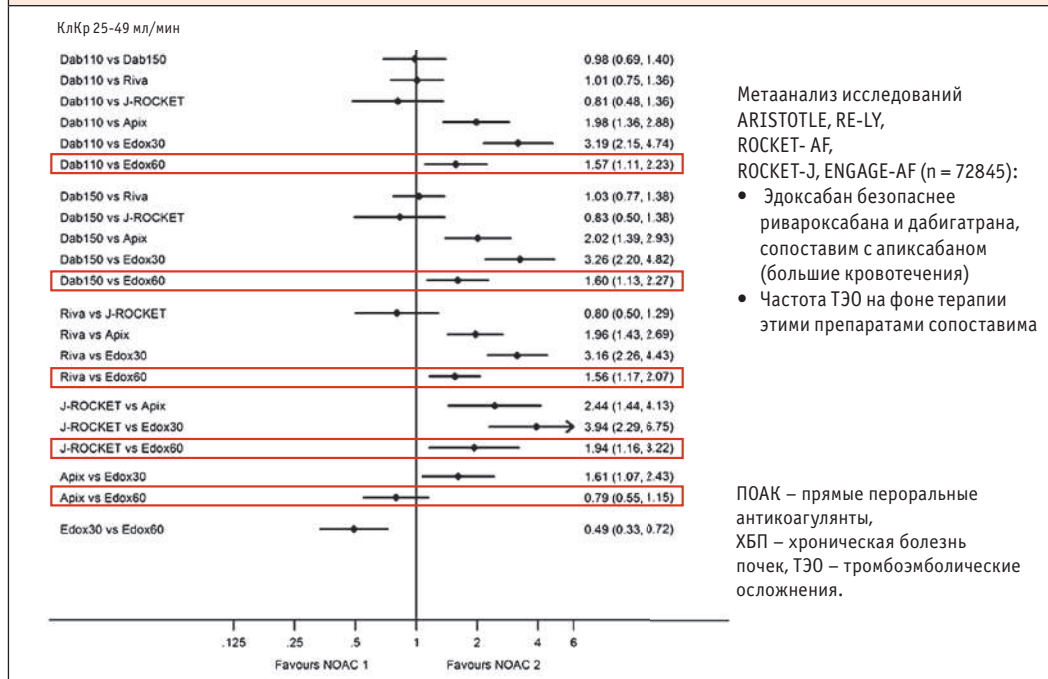
Напомним, что в исследование ENGAGE AF – TIMI 48, так же как и в другие регистрационные исследования основных ПОАК, не включались пациенты с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин. Тем не менее и экспертные сообщества, и регуляторные органы допускают применение эдоксабана в сниженной дозе у пациентов с клиренсом креатинина 15–29 мл/мин.

Клиренс креатинина более 95 мл/мин

Post-hoc-анализ результатов исследования ENGAGE AF – TIMI 48 показал, что у пациентов с увеличенным клиренсом креатинина (более 95 мл/мин) имеет место недостоверная тенденция к увеличению числа инсультов и эпизодов системной тромбоэмболии на фоне приема эдоксабана 60/30 мг в сравнении с варфарином [20]. Так, отношение шансов

РИСУНОК 3. Сравнительная безопасность прямых пероральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек умеренной степени тяжести: данные метаанализа [21]

FIGURE 3. Comparative safety of direct oral anticoagulants in patients with moderate atrial fibrillation and chronic kidney disease: meta-analysis data [21]



развития инсульта или системной тромбоэмболии в группе эдоксабана 60/30 мг в сравнении с варфарином составило 0,87 (95% ДИ 0,65–1,18) у пациентов с КлКр < 50 мл/мин, 0,78 (0,64–0,96) у пациентов с КлКр > 50–95 мл/мин и 1,36 (0,88–2,10) для пациентов с КлКр > 95 мл/мин, р для взаимодействия 0,08. Частота больших кровотечений была ниже в группе эдоксабана независимо от почечной функции (р взаимодействия 0,11); суммарная клиническая эффективность также демонстрировала преимущества эдоксабана, в т. ч. у пациентов с КлКр > 95 мл/мин ($P_{int} = 0,73$). Поскольку эдоксабан выводится почками на 50%, усиление почечной функции теоретически может приводить к повышенной экскреции препарата

и снижению его концентрации в плазме. Food and Drug Administration посчитало полученные результаты основанием для того, чтобы не рекомендовать прием эдоксабана пациентам с ФП и КлКр > 95 мл/мин, в то время как эксперты Европейского медицинского агентства и Европейского общества кардиологов не посчитали полученные в post-hoc-анализе результаты основанием для подобных ограничений⁴.

⁴ Lixiana. Summary of Product Characteristics (SPC) d (eMC). Available at: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/6905/smpc#gref>; Savaysa™ (edoxaban) tablets for oral use: full prescribing information. Parsippany: Daiichi Sankyo Inc.; 2015. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/206316lbl.pdf.

Биологические протезы

Дизайн исследования ENGAGE не предполагал исключения пациентов с биологическими протезами; всего был включен 191 такой пациент (в т.ч. 63 в группу высокой дозы эдоксабана и 70 в группу варфарина) [22]. Вероятно, вследствие небольшого числа наблюдений численное превосходство эдоксабана по частоте инсульта/системных тромбоэмболий и больших кровотечений не имело статистической значимости (соответственно, ОШ 0,37 (95% ДИ 0,10–1,42; $p = 0,15$) и ОШ 0,50 (0,15–1,67); $p = 0,26$). В группе эдоксабана достоверно ниже была частота комбинированной конечной точки «суммарная клиническая эффективность», объединяющей основные тромботические и геморрагические осложнения (ОШ 0,46; 95% ДИ 0,23–0,91); $p = 0,03$). Также на фоне приема эдоксабана 60/30 мг ниже была частота комбинированной конечной точки «инфаркт миокарда/инсульт/сердечно-сосудистая смерть» (ОШ 0,36; 95% ДИ 0,15–0,87; $p = 0,03$).

ЭДОКСАБАН В СОСТАВЕ КОМБИНИРОВАННОЙ АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПОСЛЕ ЧРЕСКОЖНЫХ КОРОНАРНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ: ИССЛЕДОВАНИЕ ENTRUST – AF PCI

Около 15% пациентов с ФП имеют потребность в проведении чрескожных коронарных вмешательств [23]. Добавление к антикоагулянтам двойной антитромбоцитарной терапии ассоциируется с существенным увеличением риска геморрагических осложнений. В то же время стратегия отмены аспирина и проведения «двойной» антитромботической терапии с ПОАК в составе продемонстрировала преимущества в отношении частоты кровотечений [24–26].

Исследование ENTRUST – AF PCI – многоцентровое рандомизированное открытое исследование 3b-фазы, в рамках которого у пациентов

с ФП и недавно выполненным чрескожным коронарным вмешательством (ЧКВ) сравнивались две стратегии лечения: 1) эдоксабан 60 мг-сут. + ингибитор рецепторов P2Y12; 2) варфарин + ингибитор P2Y12 + аспирин 100 мг (последний по усмотрению врача мог назначаться на период от 1 до 12 мес., медиана тройной терапии составила 66 дней) [27].

ЧКВ могло быть выполнено как у пациентов со стабильной ИБС, так и вследствие острого коронарного синдрома (52% пациентов). Выбор ингибитора P2Y12 оставлялся на усмотрение лечащего врача (92% получали клопидогрел, 8% – тикагрелор или прасугрел). Рандомизация осуществлялась через 4 ч – 5 дней с момента проведения ЧКВ. Коррекция дозы эдоксабана осуществлялась по тем же принципам, что и в исследовании ENGAGE AF – TIMI 48. Длительность наблюдения составила 12 мес.

Всего в исследование было включено 1506 пациентов. Частота первичной конечной точки «большие и клинически значимые небольшие кровотечения» составила в группе «двойной» терапии с эдоксабаном 17% (в пересчете на год – 20,7%), в группе «тройной» терапии с варфарином – 20% (25,6% в год); ОШ 0,83 (95% ДИ 0,65–1,05; $p = 0,0010$ для гипотезы «двойная терапия не хуже», $p = 0,1154$ для гипотезы «двойная терапия лучше»). Стратегия «двойной» терапии эдоксабаном и ингибитором рецептора P2Y12 не ассоциировалась с увеличением частоты ишемических осложнений в сравнении с «тройной» терапией варфарином и двумя антиагрегантами. Как и в аналогичных исследованиях с другими ПОАК, была выявлена тенденция к увеличению числа тромбоза стентов и ИМ в самом раннем периоде после рандомизации на фоне «двойной» терапии. Суммируя результаты исследований ENGAGE AF – TIMI 48, RE-DUAL PCI, PIONEER AF-PCI и AUGUSTUS [24–27], эксперты Европейского общества кардиологов предложили придерживаться следующей тактики в отношении

комбинированной антитромботической терапии после ЧКВ [5]. Пациенты ОКС должны получать терапию антикоагулянтом (предпочтительно ПАОК) и клопидогрелом в течение 12 мес. после ОКС и 6 мес. после планового ЧКВ. Если риск тромбоза стента невелик либо риск кровотечения превышает риск тромбоза стента, следует ограничить период приема аспирина одной неделей (или менее). Если риск тромбоза стента превышает риск геморрагических осложнений, целесообразно рассмотреть продление терапии аспирином на период, не превышающий 1 мес. Выбор тактики антитромботической терапии не зависит от типа имплантируемого стента.

КАРДИОВЕРСИЯ И КАТЕТЕРНАЯ АБЛЯЦИЯ НА ФОНЕ ПРИЕМА ЭДОКСАБАНА

Кардиоверсия, как и катетерная абляция, предпринимаемая для устранения фибрилляции предсердий, характеризуется высоким риском тромбоэмболических осложнений. В этой связи представляют большой интерес клинические исследования, которые сравнивали эдоксабан с варфарином в данных клинических ситуациях.

ENSURE – AF – самое крупное исследование, сравнившее ПАОК (эдоксабан 60/30 мг) и эноксапарин/варфарин у пациентов, которым проводится кардиоверсия [28]. В рандомизированное открытое исследование 3b-фазы было включено 2199 пациентов (средний возраст 64 года, среднее значение $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ – 2,6 балла, среднее время пребывания МНО в целевом диапазоне в группе варфарина – 70,8%).

Чуть больше половины пациентов подвергались кардиоверсии после чреспищеводной эхокардиографии (ЧП-ЭхоКГ). ЧП-ЭхоКГ и кардиоверсия выполнялись в течение 3 сут. с момента рандомизации. В группе эдоксабана пациент должен был получить препарат как минимум за 2 ч до кардиоверсии. Тактика в группе варфарина/эноксапарина зависела от МНО: если оно было больше 2, инициация эноксапарина

не требовалась, могла быть выполнена кардиоверсия. При МНО менее 2 одновременно с варфарином назначался эноксапарин, который отменялся после достижения целевых значений МНО. Кардиоверсия могла быть выполнена после получения хотя бы 1 дозы варфарина (МНО 2–3) или варфарина и эноксапарина (МНО менее 2).

У пациентов второй страты ЧП-ЭхоКГ не применялось, кардиоверсия выполнялась через как минимум 3 нед. терапии эдоксабаном или варфарином (МНО все 3 нед. должно было быть в целевом диапазоне).

После кардиоверсии пациенты получали антикоагулянт не менее 4 нед. Время наблюдения составило 30 дней.

Частота тромбоэмболических осложнений была низкой во всех группах: комбинированная конечная точка «инсульт/системная тромбоэмболия/сердечно-сосудистая смерть» была зафиксирована у 5 пациентов группы эдоксабана (< 1%) и у 11 пациентов группы эноксапарина/варфарина (1%), ОШ 0,46 (95% ДИ 0,12–1,43). Частота больших и небольших клинически значимых кровотечений составила 16 эпизодов в группе эдоксабана (1%) и 11 эпизодов в группе эноксапарина – варфарина (1%) (ОШ 1,48; 95% ДИ 0,64–3,55). Полученные результаты не зависели от применения ЧП-ЭхоКГ и предшествующего опыта приема антикоагулянтов.

В рамках исследования ELIMINATE-AF оценивалась безопасность проведения катетерной абляции по поводу ФП без отмены эдоксабана 60/30 мг (группа сравнения – продолжающаяся терапия варфарином) [29]. Исследование было сравнительно небольшим ($n = 632$). Абляция проводилась самое большее через 18 ч после приема последней дозы эдоксабана, следующий прием производился не позднее чем через 6 ч после завершения вмешательства. В группе варфарина абляция допускалась при значениях последнего МНО от 1,5 до 3,5. Частота первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть,

инсульт, большое кровотечение) за 3 мес. после-операционного наблюдения (учитывались конечные точки от момента окончания абляции) была очень невысокой и составила 0,3% в группе эдоксабана и 2% в группе варфарина (ОШ 0,16; 95% 0,02–1,73) при анализе «по намерению лечить». Частота тех же событий в выборке пациентов, которым абляция была выполнена, от момента начала абляции составила 2,7% в группе эдоксабана и 1,7% в группе варфарина (ОШ 1,60; 95% ДИ 0,44–5,78). Основная доля неблагоприятных событий – геморрагические осложнения, которые произошли во время абляции и в течение 48 ч после нее. Некоторая тенденция к большей частоте таких осложнений у пациентов, принимающих эдоксабан, объяснялась авторами большей дозой гепарина, который потребовался перипроцедурально для достижения целевых уровней активированного времени свертывания > 300 сек (средняя доза гепарина в группе эдоксабана составила 14261 МЕ, в группе варфарина – 11473 МЕ ($p < 0,0001$). Частота неблагоприятных событий на фоне приема эдоксабана была сопоставима с таковой на фоне приема дабигатрана 150 мг в исследовании RE-CIRCUIT (1,6%) и апиксабана 5 мг в исследовании AXAFA (3,1%), в то время как частота осложнений в группе варфарина была ниже ожидаемой (для сравнения: в исследовании RE-CIRCUIT она составила 6,9%, в исследовании AXAFA – 4,4%) [30, 31].

За весь период наблюдения было зарегистрировано 2 инсульта (ишемический и геморрагический, оба в группе эдоксабана). Ишемический инсульт развился у пациента с ожирением и повышенной экскреторной функцией почек, которому неоправданно была снижена доза эдоксабана до 30 мг/сут.

Таким образом, эдоксабан является одной из возможных опций антикоагулянтной поддержки пациентов, которым проводится катетерная абляция по поводу ФП. Действующие рекомендации подчеркивают, что данное вмешательство должно проводиться без отмены

пероральных антикоагулянтов (без пропуска даже 1 дозы препарата) [5].

ЭДОКСАБАН В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ: МЕЖДУНАРОДНЫЕ РЕГИСТРЫ

К настоящему времени накоплен достаточный опыт применения эдоксабана в рутинной клинической практике, свидетельствующий о его эффективности и безопасности за пределами клинических исследований.

Анализ национальной базы данных Южной Кореи за период 2014–2016 гг. позволил сравнить между собой исходы пациентов с ФП, которые получали эдоксабан ($n = 4200$) и варфарин ($n = 31,565$) [32]. Для сравнения были созданы когорты, нормализованные по основным прогноз-определяющим параметрам (4,061 пациентов в группе эноксапарина и 12,183 в группе варфарина). У принимающих эдоксабан пациентов достоверно ниже оказался риск таких осложнений, как ишемический инсульт (ОШ 0,693; 95% ДИ 0,487–0,959), внутричерепные кровоизлияния (ОШ 0,407; 95% ДИ 0,182–0,785), госпитализации в связи с желудочно-кишечными кровотечениями (ОШ 0,597; 95% ДИ 0,363–0,930), госпитализации в связи с большими кровотечениями (ОШ 0,532; 95% ДИ 0,352–0,773), а также смерть от всех причин (ОШ 0,716; 95% ДИ 0,549–0,918). Выявленные преимущества эдоксабана сохранялись во всех основных подгруппах (пол, возраст, индекс $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$, доза эдоксабана, почечная функция). В августе 2020 г. были опубликованы результаты годовичного наблюдения за пациентами, включенными в европейский регистр ETNA-AF-Europe [33]. Данное наблюдательное исследование проводится в 852 центрах 10 стран Европы ($n = 13\,092$). Включались достаточно тяжелые и коморбидные пациенты: средний возраст $73,6 \pm 9,5$ лет, среднее значение индекса $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ – $3,1 \pm 1,4$ балла. Тем не менее частота неблагоприятных событий у принимающих эдоксабан

пациентов оказалась весьма небольшой: инсульт или системная эмболия были зафиксированы у 103 пациентов (0,82% в год), большие кровотечения – у 132 пациентов (1,05% в год). Частота внутримозговых кровоизлияний составила 0,24% в год, смертность – 3,50% в год, частота смерти от сердечно-сосудистых заболеваний – 1,63% в год. Доза эдоксабана была выбрана верно в 83% случаев.

Таким образом, эдоксабан подтвердил свою эффективность и безопасность в отношении профилактики тромбоземболических осложнений у пациентов с неклапанной ФП как в азиатской, так и в европейской популяции.

КРОВОТЕЧЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ, ПРИНИМАЮЩИХ ЭДОКСАБАН

В настоящее время отсутствуют специфические препараты, ингибирующие действие эдоксабана. Продолжается набор больных в исследование ANNEXA4, изучающее эффективность андексанета альфа. На момент последней публикации результатов исследования было включено лишь 10 пациентов, получающих эдоксабан [34], что не позволило контролирующим организациям на данном этапе рекомендовать применение андексанета в качестве антидота эдоксабана.

В случае развития малого кровотечения достаточно пропустить 1 дозу препарата. При развитии умеренно тяжелого кровотечения, помимо стандартных мероприятий (механическая компрессия сосуда, возмещение объема циркулирующей крови, трансфузия препаратов крови при наличии показаний и пр.), можно рассмотреть прием активированного угля, если эдоксабан был принят в течение 2 предшествующих часов. Применение диализа нецелесообразно, поскольку эдоксабан в большой степени связывается с белками плазмы. При развитии тяжелого или жизнеугрожающего кровотечения на фоне приема эдоксабана следует рассмотреть применение концентрата протромбинового комплекса [5].

ПРАКТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ЭДОКСАБАНА У ПАЦИЕНТОВ С НЕКЛАПАННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

На наш взгляд, эдоксабан обладает рядом преимуществ, которые позволили бы выбрать его для лечения определенных категорий пациентов. Как мы уже писали выше, эдоксабан демонстрирует оптимальный профиль безопасности у пациентов с хронической болезнью почек умеренной степени тяжести. У пациентов с ИБС прием эдоксабана ассоциируется со снижением частоты инфарктов миокарда, а также инсультов и эпизодов системной тромбоземболии в сравнении с варфарином. Кроме того, малое число межлекарственных взаимодействий делает его назначение привлекательным для полиморбидных пациентов, получающих множество лекарственных препаратов.

Также для целого ряда пациентов несомненным достоинством может оказаться прием эдоксабана один раз в сутки. Поскольку все ПОАК характеризуются малым периодом полувыведения, приверженность к лечению во многом определяет эффективность терапии. Ранее было показано, что однократный прием лекарственных препаратов ассоциируется с большей приверженностью к лечению у пациентов с сердечно-сосудистой патологией [35], в т.ч. фибрилляцией предсердий [36]. С другой стороны, пропуск одной дозы или передозировка препарата, принимаемого 1 раз в сутки, теоретически может иметь более тяжелые последствия, чем те же ситуации для принимаемого дважды в день препарата [37]. Этот вопрос достаточно широко обсуждается, и эксперты склонны полагать, что преимущества от лучшего комплаенса больше, чем риск передозировки [38]. Теоретически наибольшие преимущества от выбора антикоагулянта с приемом 1 раз в сутки могут получить следующие категории пациентов: пожилые и полиморбидные

пациенты, которые получают множество лекарственных препаратов; напротив, молодые и активно работающие пациенты, с нежеланием принимающие какие-либо лекарства; пациенты любой возрастной категории, у которых есть основания предполагать низкую приверженность к лекарственной терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Существующая на сегодняшний день доказательная база свидетельствует о том, что эдоксабан – эффективная и безопасная опция в профилактике тромбоэмболических осложнений у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, в т.ч. в составе комбинированной терапии у пациентов после ЧКВ. Для эдоксабана разработан адекватный подход к снижению

дозы у пациентов с вероятным повышением концентрации препарата в плазме, обусловленным нарушением почечной функции, малой массой тела или межлекарственными взаимодействиями. Препарат с успехом может применяться в качестве антикоагулянтного сопровождения кардиоверсии и катетерной абляции по поводу фибрилляции предсердий. Эдоксабан характеризуется оптимальным профилем безопасности у пациентов с хронической болезнью почек умеренной степени, малым числом межлекарственных взаимодействий и удобным режимом приема.

Поступила / Received 16.10.2020

Поступила после рецензирования / Revised 03.11.2020

Принята в печать / Accepted 11.11.2020

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

1. Camm A.J., Bounameaux H. Edoxaban: a new oral direct factor xa inhibitor. *Drugs*. 2011;71(12):1503–1526. doi: 10.2165/11595540-000000000-00000.
2. Ogata K., Mendell-Harary J., Tachibana M., Masumoto H., Oguma T., Kojima M., Kunitada S. Clinical safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of the novel factor Xa inhibitor edoxaban in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol*. 2010;50(7):743–753. doi: 10.1177/0091270009351883.
3. Lip G.Y., Agnelli G. Edoxaban: a focused review of its clinical pharmacology. *Eur Heart J*. 2014;35(28):1844–1855. doi: 10.1093/eurheartj/ehu181.
4. Duchin K., Duggal A., Atiee G.J., Kidokoro M., Takatani T., Shipitofsky N.L. et al. An open-label crossover study of the pharmacokinetics of the 60-mg edoxaban tablet crushed and administered either by a nasogastric tube or in apple puree in healthy adults. *Clin Pharmacokinet*. 2018;57(2):221–228. doi: 10.1007/s40262-017-0554-0.
5. Hindricks G., Potpara T., Dagres N., Arbelo E., Bax J.J., Blomström-Lundqvist C. et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2020;ehaa612. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612.
6. Parasrampur D.A., Truitt K.E. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Edoxaban, a Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant that Inhibits Clotting Factor Xa. *Clin Pharmacokinet*. 2016;55(6):641–655. doi: 10.1007/s40262-015-0342-7.
7. Corsini A., Ferri N., Proietti M., Boriani G. Edoxaban and the Issue of Drug-Drug Interactions: From Pharmacology to Clinical Practice. *Drugs*. 2020;80(11):1065–1083. doi: 10.1007/s40265-020-01328-6.
8. Matsushima N., Lee F., Sato T., Weiss D., Mendell J. Bioavailability and safety of the factor Xa inhibitor edoxaban and the effects of quinidine in healthy subjects. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2013;2(4):358–366. doi: 10.1002/cpdd.53.
9. Parasrampur D.A., Mendell J., Shi M., Matsushima N., Zahir H., Truitt K. Edoxaban drug-drug interactions with ketoconazole, erythromycin, and cyclosporine. *Br J Clin Pharmacol*. 2016;82(6):1591–1600. doi: 10.1111/bcp.13092.
10. Andreini D., Arbelo E., Barbato E., Bartorelli A.L., Baumbach A., Behr E.R. et al. *ESC Guidance for the Diagnosis and Management of CV Disease during the COVID-19 Pandemic*. Available at: <https://escardio.org/Education/COVID-19-and-Cardiology/ESC-COVID-19-Guidance>.
11. Ruff C.T., Giugliano R.P., Braunwald E., Morrow D.A., Murphy S.A., Kuder J.F. et al. Association between

- edoxaban dose, concentration, anti-Factor Xa activity, and outcomes: an analysis of data from the randomised, double-blind ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Lancet*. 2015;385(9984):2288–2295. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61943-7.
12. Giugliano R.P., Ruff C.T., Braunwald E., Murphy S.A., Wiviott S.D., Halperin J.L. et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013;369(22):2093–2104. doi: 10.1056/NEJMoa1310907.
 13. Weitz J.I., Connolly S.J., Patel I., Salazar D., Rohatagi S., Mendell J. et al. Randomised, parallel-group multicentre, multinational phase 2 study comparing edoxaban, an oral factor Xa inhibitor, with warfarin for stroke prevention in patients with atrial fibrillation. *Thromb Haemost*. 2010;104(3):633–641. doi: 10.1160/TH10-01-0066.
 14. Pokorney S.D., Simon D.N., Thomas L., Fonarow G.C., Kowey P.R., Chang P. et al. Patients' time in therapeutic range on warfarin among US patients with atrial fibrillation: Results from ORBIT-AF registry. *Am Heart J*. 2015;170(1):141–148. doi: 10.1016/j.ahj.2015.03.017.
 15. Rost N.S., Giugliano R.P., Ruff C.T., Murphy S., Crompton A., Mercuri M. et al. Efficacy and safety of edoxaban vs. warfarin in high-risk patients: the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Int J Stroke*. 2014;9(3):38–39. Available at: https://www.researchgate.net/publication/279028563_Efficacy_and_safety_of_edoxaban_vs_warfarin_in_high-risk_patients_The_ENGAGE_AF-TIMI_48_trial.
 16. Giugliano R.P., Ruff C.T., Rost N.S., Silverman S., Wiviott S.D., Lowe C. et al. Cerebrovascular events in 21 105 patients with atrial fibrillation randomized to edoxaban versus warfarin: Effective Anticoagulation with Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation-Thrombolysis in Myocardial Infarction 48. *Stroke*. 2014;45(8):2372–2378. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.006025.
 17. Kato E.T., Giugliano R.P., Ruff C.T., Koretsune Y., Yamashita T., Kiss R.G. et al. Efficacy and Safety of Edoxaban in Elderly Patients With Atrial Fibrillation in the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(5):e003432. doi: 10.1161/JAHA.116.003432.
 18. Steffel J., Giugliano R.P., Braunwald E., Murphy S.A., Mercuri M., Choi Y. et al. Edoxaban Versus Warfarin in Atrial Fibrillation Patients at Risk of Falling: ENGAGE AF-TIMI 48 Analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(11):1169–1178. doi: 10.1016/j.jacc.2016.06.034.
 19. Magnani G., Giugliano R.P., Ruff C.T., Murphy S.A., Nordio F., Metra M. et al. Efficacy and safety of edoxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and heart failure: insights from ENGAGE AF-TIMI 48. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(9):1153–1161. doi: 10.1002/ehf.595.
 20. Bohula E.A., Giugliano R.P., Ruff C.T., Kuder J.F., Murphy S.A., Antman E.M., Braunwald E. Impact of Renal Function on Outcomes With Edoxaban in the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial. *Circulation*. 2016;134(1):24–36. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022361.
 21. Nielsen P.B., Lane D.A., Rasmussen L.H., Lip G.Y., Larsen T.B. Renal function and non-vitamin K oral anticoagulants in comparison with warfarin on safety and efficacy outcomes in atrial fibrillation patients: a systemic review and meta-regression analysis. *Clin Res Cardiol*. 2015;104(5):418–429. doi: 10.1007/s00392-014-0797-9.
 22. Carnicelli A.P., De Caterina R., Halperin J.L., Renda G., Ruff C.T., Trevisan M. et al. Edoxaban for the Prevention of Thromboembolism in Patients With Atrial Fibrillation and Bioprosthetic Valves. *Circulation*. 2017;135(13):1273–1275. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026714.
 23. Capodanno D., Huber K., Mehran R., Lip G.Y.H., Faxon D.P., Granger C.B. et al. Management of anti-thrombotic therapy in atrial fibrillation patients undergoing PCI: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(1):83–99. doi: 10.1016/j.jacc.2019.05.016.
 24. Cannon C.P., Bhatt D.L., Oldgren J., Lip G.Y.H., Ellis S.G., Kimura T. et al. Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2017;377(16):1513–1524. doi: 10.1056/NEJMoa1708454.
 25. Gibson C.M., Mehran R., Bode C., Halperin J., Verheugt F.W., Wildgoose P. et al. Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI. *N Engl J Med*. 2016;375(25):2423–2434. doi: 10.1056/NEJMoa1611594.
 26. Lopes R.D., Heizer G., Aronson R., Vora A.N., Massaro T., Mehran R. et al. Antithrombotic therapy after acute coronary syndrome or PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2019;380(16):1509–1524. doi: 10.1056/NEJMoa1817083.
 27. Vranckx P., Valgimigli M., Eckardt L., Tijssen J., Lewalter T., Gargiulo G. et al. Edoxaban-based versus vitamin K antagonist-based antithrombotic regimen after successful coronary stenting in patients with atrial fibrillation (ENTRUST-AF PCI): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet*. 2019;394(10206):1335–1343. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31872-0.

28. Goette A., Merino J.L., Ezekowitz M.D., Zamoryakhin D., Melino M., Jin J. et al. Edoxaban versus enoxaparin-warfarin in patients undergoing cardioversion of atrial fibrillation (ENSURE-AF): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet*. 2016;388(10055):1995–2003. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31474-X.
29. Hohnloser S.H., Camm J., Cappato R., Diener H.C., Heidbüchel H., Mont L. et al. Uninterrupted edoxaban vs. vitamin K antagonists for ablation of atrial fibrillation: the ELIMINATE-AF trial. *Eur Heart J*. 2019;40(36):3013–3021. doi: 10.1093/eurheartj/ehz190.
30. Calkins H., Willems S., Gerstenfeld E.P., Verma A., Schilling R., Hohnloser S.H. et al. Uninterrupted dabigatran versus warfarin for ablation in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2017;376(17):1627–1636. doi: 10.1056/NEJMoa1701005.
31. Kirchhof P., Haessler K.G., Blank B., De Bono J., Callans D., Elvan A. et al. Apixaban in patients at risk of stroke undergoing atrial fibrillation ablation. *Eur Heart J*. 2018;39(32):2942–2955. doi: 10.1093/eurheartj/ehy176.
32. Lee S.R., Choi E.K., Han K.D., Jung J.H., Oh S., Lip G.Y.H. Edoxaban in Asian Patients With Atrial Fibrillation: Effectiveness and Safety. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(8):838–853. doi: 10.1016/j.jacc.2018.05.066.
33. de Groot J.R., Weiss T.W., Kelly P., Monteiro P., Deharo J.C., de Asmundis C. et al. Edoxaban for stroke prevention in atrial fibrillation in routine clinical care: One year follow up of the prospective observational ETNA-AF-Europe study. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2020;pvaa079. doi: 10.1093/ehjcvp/pvaa079.
34. Connolly S.J., Crowther M., Eikelboom J.W., Gibson C.M., Curnutte J.T., Lawrence J.H. et al. Full study report of andexanet alfa for bleeding associated with factor Xa inhibitors. *N Engl J Med*. 2019;380(14):1326–1335. doi: 10.1056/NEJMoa1814051.
35. Bae J.P., Dobesh P.P., Klepser D.G., Anderson J.D., Zagar A.J., McCollam P.L., Tomlin M.E. Adherence and dosing frequency of common medications for cardiovascular patients. *Am J Manag Care*. 2012;18(3):139–146. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22435907/>
36. Laliberté F., Nelson W.W., Lefebvre P., Schein J.R., Rondeau-Leclaire J., Duh M.S. Impact of daily dosing frequency on adherence to chronic medications among nonvalvular atrial fibrillation patients. *Adv Ther*. 2012;29(8):675–690. doi: 10.1007/s12325-012-0040-x.
37. Alberts M.J., Peacock W.F., Fields L.E., Bunz T.J., Nguyen E., Milentijevic D. et al. Association between once- and twice-daily direct oral anticoagulant adherence in nonvalvular atrial fibrillation patients and rates of ischemic stroke. *Int J Cardiol*. 2016;215:11–13. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.03.212.
38. Renda G., De Caterina R. The new oral anticoagulants in atrial fibrillation: once daily or twice daily? *Vascul Pharmacol*. 2013;59(3–4):53–62. doi: 10.1016/j.vph.2013.07.003.

Информация об авторе:

Шахматова Ольга Олеговна, к.м.н., научный сотрудник отдела клинических проблем атеротромбоза, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии; 121552, Россия, Москва, 3-я Черепковская ул., д. 15а; e-mail: olga.shahmatova@gmail.com

Information about the author:

Olga O. Shakhmatova, Cand. of Sci. (Med.), Researcher of the Department of Clinical Problems of Atherothrombosis, National Medical Research Center of Cardiology; 15a, 3rd Cherepkovskaya St, Moscow, 121552, Russia; e-mail: olga.shahmatova@gmail.com

doi: 10.21518/2307-1109-2020-2-44-55



Краткое сообщение/Short report

Особенности фенотипического и генотипического липидного статуса коренного этноса Арктики в условиях островного проживания

Н.А. Воробьева^{1,2}, ORCID: 0000-0001-6613-2485, e-mail: nadejdav0@gmail.comН.И. Белова¹, ORCID: 0000-0001-9066-5687, e-mail: belova-8@mail.ruА.И. Воробьева¹, ORCID: 0000-0003-4817-6884, e-mail: greenhamster@rambler.ru¹ Северный государственный медицинский университет; 163000, Россия, Архангельск, Троицкий проспект, д. 51² Северный филиал Национального медицинского исследовательского центра гематологии; 163000, Россия, Архангельск, Троицкий проспект, д. 51

Резюме

Введение. Дислипидемия и ожирение являются междисциплинарными и мультиметаболическими состояниями, патогенетически связаны с развитием атеротромбоза, являясь важной проблемой практического здравоохранения. На развитие как дислипидемии, так и ожирения влияют социально-демографические, экологические, генетические и многие физиологические и поведенческие факторы, при этом вклад генетических факторов составляет 40–70%.

Цель – выявить генетические особенности липидного статуса и жирового обмена у коренного этноса арктического региона РФ в условиях постоянного островного проживания. Методы. Проведено поперечное популяционное исследование коренного этноса (n = 44), проживающего на острове Вайгач (70°01' с. ш. 59°33' в. д.) в период комплексной научной экспедиции, выполняемой в рамках финансирования РФФИ гранта №18-00-00814-КОМФИ (18-00-00478). В качестве маркеров липидного обмена в сыворотке крови определяли общий холестерин и триглицериды. Для анализа генетического профиля определяли полиморфизм гена FTO A23525T и гена LPL Ser447Ter методом полимеразной цепной реакции.

Результаты. В выборке коренного этноса ИМТ составил 26,0 [21,5; 29,75] кг/м². ИМТ для мужчин – 23,0 [18,0; 28,0] кг/м², для женщин – 25,0 [18,0; 29,25] кг/м². Носители неблагоприятного аллеля А имели более высокий ИМТ, чем носители аллеля Т. Анализ влияния генетического полиморфизма rs9939609 на уровень общего холестерина не показал статистически значимых отличий между генотипами гена FTO. Минимальная концентрация триглицеридов была отмечена у носителей протективного генотипа Ter/Ter.

Заключение. Понимание сходства и различий в генетической восприимчивости среди разных этносов может в конечном итоге способствовать более целенаправленной первичной профилактике и пациентоориентированному подходу сердечно-сосудистой патологии.

Ключевые слова: липиды, дислипидемия, атеротромбоз, ожирение, гены, ненцы, Арктика

Благодарности. Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта №18-00-00814-КОМФИ (18-00-00478).

Для цитирования: Воробьева Н.А., Белова Н.И., Воробьева А.И. Особенности фенотипического и генотипического липидного статуса коренного этноса Арктики в условиях островного проживания. *Атеротромбоз*. 2020;(2):44-55. doi: 10.21518/2307-1109-2020-2-44-55.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Features of the phenotypic and genotypic lipid status of the indigenous ethnic group of the Arctic in the conditions of island living

Nadezda A. Vorobyeva^{1,2}, ORCID: 0000-0001-6613-2485, e-mail: nadejdav0@gmail.comNatalia I. Belova¹, ORCID: 0000-0001-9066-5687, e-mail: belova-8@mail.ruAlyona I. Vorobyeva¹, ORCID: 0000-0003-4817-6884, e-mail: greenhamster@rambler.ru¹ Northern State Medical University; 51, Troitsky Ave., Arkhangelsk, 163000, Russia² National Research Center of Hematology Northern branch; 51, Troitsky Ave., Arkhangelsk, 163000, Russia

Abstract

Introduction. Dyslipidemia and obesity are interdisciplinary and “multi-metabolic” diseases, pathogenetically associated with the development of atherothrombosis, which creates practical health problems. The development of both dyslipidemia and obesity is influenced by socio-demographic, environmental, genetic and many physiological and behavioral factors, while the contribution of genetic factors is 40–70%. **The goal** is to identify the genetic characteristics of lipid status and fat metabolism in the indigenous ethnic group of the Arctic region of the Russian Federation under conditions of permanent island living.

Methods. A cross-sectional population study of an indigenous ethnic group ($n = 44$) living on Vaygach Island ($70^{\circ} 01' \text{ Nlat. } 59^{\circ} 33' \text{ E}$). The reported study was funded by RFBR according to the research project №18-00-00814-(18-00-00478). Serum cholesterol and triglycerides were determined as markers of lipid metabolism in blood serum. To analyze the genetic profile, the polymorphism of the FTO A23525T gene and the LPL Ser447Ter gene was determined by polymerase chain reaction.

Results. In the sample of the indigenous ethnic group BMI was $26.0 [21.5; 29.75] \text{ kg/m}^2$. BMI for men is $23.0 [18.0; 28.0] \text{ kg/m}^2$, for women - $25.0 [18.0; 29.25] \text{ kg/m}^2$. Carriers of the unfavorable allele A had a higher BMI than carriers of the T allele. Analysis of the effect of rs9939609 genetic polymorphism on the level of total cholesterol did not show statistically significant differences between the FTO gene genotypes. A minimal triglyceride concentration was observed in carriers of the protective genotype Ter/Ter.

Conclusion. Understanding the similarities and differences in genetic susceptibility among different ethnic groups can ultimately contribute to a more focused primary prevention and patient-oriented approach of cardiovascular pathology.

Keywords: lipids, dyslipidemia, atherothrombosis, obesity, genes, Nenets, Arctic

Acknowledgments. the reported study was funded by RFBR according to the research project №18-00-00814-(18-00-00478).

For citation: Vorobyeva N.A., Belova N.I., Vorobyeva A.I. Features of the phenotypic and genotypic lipid status of the indigenous ethnic group of the Arctic in the conditions of island living. *Aterotromboz = Atherothrombosis*. 2020;(2):44-55. (In Russ.) doi: 10.21518/2307-1109-2020-2-44-55.

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

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время дислипидемия и ожирение представляют собой междисциплинарные и мультиметаболические состояния, патогенетически связаны с развитием атеротромбоза, являясь важной проблемой практического здравоохранения. На развитие как дислипидемии, так и ожирения влияют социально-демографические, экологические, генетические и многие физиологические и поведенческие факторы, при этом вклад генетических факторов составляет 40–70% [1].

Хорошо изучены многочисленные гены, полиморфизм которых ассоциирован с предрасположенностью к патологическому ожирению. Один из них – ген, ассоциированный с жировой массой и ожирением FTO (fat mass and obesity associated, альфа-кетоглутарат-зависимый диоксигеназы ген). Ген кодирует полипептид, состоящий из 9 экзонов и 505 аминокислот. Белок, кодируемый этим геном, представляет собой 2-оксоглутарат (α -кетоглутарат) зависимый диоксигеназный фермент, который

восстанавливает алкилированную дезоксирибонуклеиновую кислоту и рибонуклеиновую кислоту путем окислительного деметилирования. FTO экспрессируется в различных тканях, включая гипоталамус и гипофиз, где его уровни особенно высоки. Хотя его физиологическая роль недостаточно четко определена, считается, что он играет роль в гипоталамическом контроле потребления энергии и в адипогенезе [2].

Влияние гена FTO на питание и, следовательно, потребление энергии является одной из проблем, которые привлекают внимание. Многочисленные исследования делают акцент на полиморфизме rs9939609 (T23525A) гена FTO [3, 4]. В литературе аллель A определяется как аллель риска ожирения с точки зрения полиморфизма rs9939609 гена FTO. Генотип AA был оценен как гомозиготный генотип с точки зрения аллеля риска, AT-генотип обозначен гетерозиготным генотипом, а TT-генотип определяется генотипом дикого типа. Полиморфный аллель A гена FTO ассоциирован со сниженным липолизом, с нарушением контроля аппетита,

отсутствием чувства насыщения после адекватного приема пищи. Фенотипическим проявлением А-аллеля является избыточный вес, ожирение вследствие психогенного переедания. По некоторым данным, распространенность генотипов гена FTO варьирует в различных этнических популяциях [5].

Исследования особенностей липидного обмена у коренного этноса Арктики – ненцев, несмотря на значительное количество публикаций, посвященных данному вопросу, до сих пор являются актуальными. В силу экологических условий Крайнего Севера и Арктики в питании коренных жителей высоких широт ведущую роль играют белки и жиры (т. н. белково-жировая диета). Высокий уровень потребления жиров необходим для того, чтобы обеспечить повышенные энергетические потребности человека в холодном климате [6, 7]. Несомненно, эволюционная адаптация организма ненцев к таким липидным нагрузкам должна иметь свой генетический механизм, который закреплен в популяции. Однако на сегодняшний день нет единого мнения, объясняющего особенности липидного жирового обмена у коренных северян.

У коренных жителей арктических территорий, ведущих традиционный образ жизни, по сравнению с пришлым населением, исследователи отмечают более низкие значения содержания в сыворотке крови общего холестерина и триглицеридов и более высокие значения липопротеидов высокой плотности (ЛПВП). По мнению ряда исследователей, это может быть связано с увеличением липолиза липопротеидов, обогащенных триглицеридами, путем повышения активности липопротеидлипазы. Механизм повышения активности фермента неизвестен, он может быть обусловлен влиянием ко-факторов или генетически детерминирован [7]. На сегодняшний день активно изучается роль полиморфизма гена липопротеидлипазы LPL Ser447Ter, распространенность которого также вариабельна в разных этнических группах.

Известно, что генотип G/G полиморфизма Ser447 является защитным фактором, поскольку в ряде крупных исследований отмечалось, что наличие варианта 447Ter обуславливало низкое содержание триглицеридов и ЛПОНП [7, 8]. В связи с этим изучение данного гена в популяции ненцев представляет особый интерес как для анализа адаптационных механизмов организма к условиям Арктики, так и с точки зрения профилактики сердечно-сосудистых событий у данной категории.

Исходя из вышесказанного нами была поставлена цель – выявить генетические особенности липидного статуса и жирового обмена у коренного этноса арктического региона РФ в условиях постоянного островного проживания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено поперечное популяционное исследование коренного этноса, проживающего на острове Вайгач (70°01' с. ш. 59°33' в. д.) в период комплексной научной экспедиции (июль 2019 г.), выполняемой в рамках финансирования РФФИ гранта №18-00-00814-КОМФИ (18-00-00478). Базой исследования явились Северный филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» и кафедра клинической фармакологии и фармакотерапии ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» г. Архангельска.

В исследование включено 44 ненца, на момент исследования постоянно проживающих на острове Вайгач. Сбор анамнестических и биологических данных выполнен в соответствии с правилами международного стандарта GCP. Протокол исследования рассмотрен и одобрен локальным этическим комитетом СГМУ (протокол №03/5 от 27.05.2015 г.).

Критериями включения в исследование явились: этническая принадлежность к ненцам (четвертое поколение включительно); постоянное островное проживание в Арктике (остров

Вайгач); наличие добровольного информированного согласия на участие в исследовании. Критериями исключения из исследования – отказ от участия в исследовании; принадлежность к другим этносам и метисы.

Объектом исследования являлись коренные жители островного поселка Варнек – ненцы, всего 44 человека. Средний возраст исследуемых составил 30 [12; 51] лет, из них 20 мужчин (средний возраст 18,5 [9; 44,2] года) и 24 женщины (средний возраст 30 [12,0; 56,5] лет).

Исходя из цели и задач нашего исследования была составлена анкета для сбора анамнестических данных, включающая гендерные и возрастные данные, этническую принадлежность, имеющиеся заболевания, вредные привычки (курение, алкоголь), наследственность, а также данные о приеме лекарственных препаратов и питании.

Каждый из обследуемых проходил осмотр врача с измерением артериального давления, роста, веса, объема талии, подсчетом частоты сердечных сокращений, определением весоростового индекса массы тела Кетле (ИМТ). Забор крови осуществлялся вакуумными системами типа BD Vacutainer (Becton, Dickinson and Company, США) из локтевой вены натощак в утренние часы. Для получения сыворотки использовали вакутейнер с активатором свертывания, для генетического анализа – пробирки с ЭДТА. Полученные образцы крови центрифугировали при скорости 3 000 об/мин в течение 15 мин, плазма и сыворотка переносились в микропробирки объемом 0,5 мл, замораживались и хранились в низкотемпературном морозильнике Thermo Scientific Forma 7000 при температуре 70 °С.

В качестве маркеров липидного обмена в сыворотке крови определяли общий холестерин и триглицериды. Лабораторное исследование проведено на базе ГБУЗ АО «Первая городская клиническая больница им. Е.Е. Волосевич» г. Архангельска на автоматическом биохимическом анализаторе Random Access A-25

(Biosystems, Испания), реагенты Biosystems (Испания). Учитывая труднодоступность региона (о. Вайгач находится на границе Баренцева и Карского морей), малочисленность постоянно проживающих там ненцев, мы считали целесообразным включить в исследование все возможные данные по полученным анализам, которые смогли добыть в период экспедиции, при этом часть образцов для исследования липидов крови и глюкозы отбраковывалась из-за гемолиза сыворотки.

Для анализа генетического профиля липидного обмена определяли полиморфизм гена FTO A23525T («Литех», Россия) и гена LPL Ser447Ter («Литех», Россия) с использованием полимеразной цепной реакции (ПЦР) с детекцией методом электрофореза в 3%-ном агарозном геле. ПЦР проводили на амплификаторе «Терцик» (ДНК-технология, Россия), электрофорез проходил в электрофорезной камере Sub-Cell GT System (BioRad, США), учет результатов осуществляли через систему визуализации Bio-Vision (BioRad, США). Исследование проводили на базе Центральной научной исследовательской лаборатории ГБОУ ВО СГМУ (г. Архангельск) МЗ РФ.

Статистическая обработка данных проведена с помощью программ SPSS 13.0, EpiTable. В зависимости от типа распределения данных числовые значения представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения ($M \pm SD$) для нормального распределения, медианы (Me) и первого и третьего квартиля [Q1 и Q3] для распределения, отличного от нормального. Номинальные данные, отражающие распределение изучаемого признака, были представлены в виде доли и его 95%-ного доверительного интервала (ДИ 95%). Для определения достоверности различий в трех и более независимых группах количественных непараметрических данных использовали однофакторный дисперсионный анализ – критерий Краскеля – Уолиса. Сравнение двух несвязанных групп количественных данных проводили

также с использованием непараметрического U-критерия Манна – Уитни. Для исследования связей между изучаемыми непараметрическими параметрами применяли коэффициент корреляции Спирмена. Статистическая значимость присваивалась при значении $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исходя из цели нашего исследования, проанализирован ряд фенотипических и генотипических показателей липидного обмена в популяции коренного населения Арктики – ненцев. Одним из информативных фенотипических параметров состояния липидного статуса человека является индекс массы тела (ИМТ), в связи с чем данный показатель был рассчитан для каждого обследуемого. В выборке коренного этноса о. Вайгач ИМТ составил 26,0 [21,5; 29,75] кг/м². ИМТ для мужчин составил 23,0 [18,0; 28,0] кг/м², для женщин – 25,0 [18,0; 29,25] кг/м² (рис. 1).

Согласно критериям ВОЗ, нормой для взрослых людей является целевое значение ИМТ, соответствующее 18–25 кг/м² [9]. Таким образом, по общепринятым критериям популяция ненцев имела избыточную массу тела (предожирение). В данной выборке 54% коренного населения имели ИМТ выше целевого (рис. 2).

Однако большинство исследователей, изучавших морфологию коренного населения Севера, отмечали общую тенденцию к усилению мезоморфных черт телосложения [6, 10, 11]. Помимо этого, предполагается, что уникальная диета и образ жизни в условиях холодного климата, отложение жира в брюшной полости, генетические и другие факторы способствуют различиям в воздействии абдоминального ожирения на кардиометаболический риск [12]. Так, по данным М.А. Попова, А.С. Палюшкевич, коренные жители ханты имели достоверно высокие значения жировой массы [9]. В 2019 г. А.К. Батуринов, А.В. Погожева отмечали высокий ИМТ у коренного населения Арктики [13]. Исследование 2012 г. факторов

РИСУНОК 1. Значение ИМТ у мужчин и женщин в популяции ненцев острова Вайгач, кг/м²
FIGURE 1. The value of BMI in men and women in the population Nenets of Vaygach Island, kg/m²

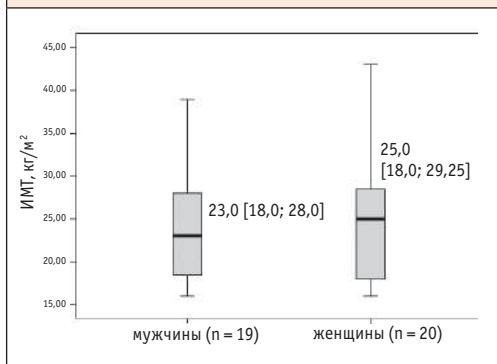
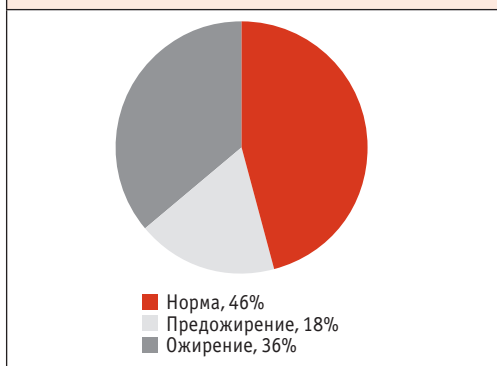


РИСУНОК 2. ИМТ в популяции ненцев острова Вайгач, %
FIGURE 2. BMI in the population of the Nenets of Vaigach island, %



риска сердечно-сосудистых заболеваний у саамских женщин показало, что по сравнению с европейскими женщинами Норвегии, у них ожирение наблюдалось чаще, но это не влияло на риск развития сахарного диабета в популяции этноса [12]. В других исследованиях у инуитов: Т.К. Young, Р. Bjerregaard, М. Jorgensen, С. Glumer – часто наблюдали ожирение, было установлено, что кардиометаболические факторы риска связаны с ожирением как у инуитов,

так и у других групп населения. Тем не менее было показано, что на каждом уровне ИМТ у инуитов были более благоприятные профили маркеров кардиометаболического риска по сравнению с евроканадцами и датскими участниками исследования [14–16].

В настоящее время никаких конкретных рекомендаций относительно антропометрических характеристик для ненецкой популяции не существует. Следовательно, использование значений ИМТ для оценки кардиометаболического риска и нарушения жирового обмена у ненцев может привести к переоценке числа людей с избыточным весом и ожирением при использовании общих критериев ВОЗ, поскольку при современной оценке ожирения игнорируются представления о гетерогенности заболевания, роли висцеральных жировых депо, также метаболические фенотипы [17].

Известно, что нарушения обмена липидов, индуцированные накоплением жировой ткани, являются ключевыми модифицируемыми факторами риска развития артериальной гипертензии и последующих сосудистых событий [18, 19]. В связи с этим в выборке коренного этноса были проанализированы показатели артериального давления и возможное влияние показателя ИМТ на систолическое (САД) и диастолическое (ДАД) давление (табл. 1).

ТАБЛИЦА 1. Показатели артериального давления и ИМТ в выборке коренного этноса
TABLE 1. Blood pressure and BMI in a sample of the indigenous ethnic group

Показатель	Значение в выборке, мм рт. ст.	Процентили
САД	112,0	[100,0; 125,0]
ДАД	70,0	[60,0; 80,0]
Корреляция	Коэффициент корреляции	p
САД * ИМТ	0,768	<0,001
ДАД * ИМТ	0,583	<0,001

Таким образом, в изучаемой группе ИМТ значимо влиял на показатели САД и ДАД, но при этом значение артериального давления в целом оставалось в пределах рекомендуемой нормы.

Как известно, в антропологическом плане ненцы относятся к уральской контактной малой расе, для представителей которой свойственно сочетание антропологических признаков, присутствующих как европеоидам, так и монголоидам [20]. На сегодняшний день мало известно о том, способствуют ли одни и те же гены ожирению в популяциях разного происхождения. В прошлом азиатские популяции были исключены из генетических исследований по ожирению, учитывая в ней низкую распространенность ожирения (всего 12,7% в 2016 г.) по сравнению с другими популяциями. Однако недавние выполненные исследования показали, что группы азиатского происхождения имели повышенный риск кардиометаболических осложнений, связанных с ожирением (гиперлипидемия, сахарный диабет, атеротромбоз) при значительно более низком показателе ИМТ, чем в других этнических группах. В связи с этим Всемирная организация здравоохранения в настоящее время рекомендует более низкие уровни показателя ИМТ в азиатской популяции [17]. Исходя из этого, целесообразны генетические исследования причин ожирения в различных этнических группах, используя соответствующие специфические этнические фенотипы ожирения. В этом свете особый интерес представляет изучение генетических детерминант у индивидуумов с ожирением. Одним из таких детерминант является полиморфизм гена FTO A23525T. Анализ молекулярно-генетического исследования показал следующее распределение генотипов полиморфизма гена FTO A23525T в выборке ненцев (табл. 2).

Поскольку ненцы имеют монголоидную и европеоидную компоненту в своем геноме, можно предположить, что распространенность

ТАБЛИЦА 2. Полиморфизм гена FTO в популяции ненцев НАО (n = 44), %
TABLE 2. Polymorphism of the FTO gene in the Nenets NAO population (n = 44), %

Генотип	Частота, % (n)	95% ДИ
ТТ	47,7 (21)	23,22–51,25
ТА	36,4 (16)	22,4–52,3
АА	15,9 (7)	6,64–30,6
Аллель	Частота, %	95% ДИ
Т	61,3	37,43–74,54
А	38,7	25,5–62,6

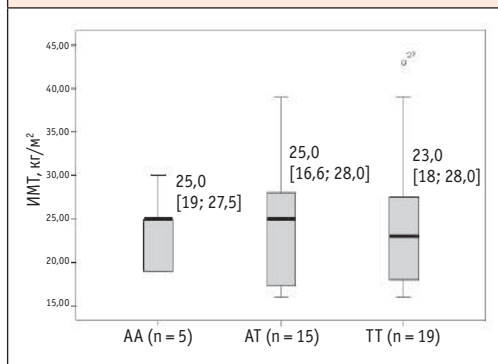
неблагоприятного аллеля А в данной популяции представляет собой нечто среднее между распространенностью в азиатской (16%) и европейской (51%) группе. В исследовании коренных этносов Ямало-Ненецкого автономного округа А.К. Батуриной и Е.Ю. Сорокина также отметили более низкую распространенность аллеля А (30,8%) по сравнению с пришлым европейским населением [13].

Как указывалось выше, полиморфизм rs9939609, связанный с набором жировой массы, был достоверно ассоциирован с ожирением в различных этнических популяциях как у детей, так и у взрослых [13, 1]. Мы провели анализ величины ИМТ ненцев в зависимости от генотипа гена FTO A23525T и получили следующие результаты (рис. 3).

По итогам молекулярно-генетического тестирования носители неблагоприятного аллеля А среди коренного этноса имели более высокий ИМТ, чем носители аллеля Т. Однако данная закономерность оказалась статистически незначимой ($\chi^2 = 0,007$, $p = 0,997$). В научных работах других авторов по исследованию полиморфизма гена FTO и ИМТ в популяции коренных этносов также не было найдено связи между данными показателями [13].

Помимо ИМТ, характерным проявлением полиморфизма гена FTO является повышенный уровень глюкозы натощак, триглицеридов

РИСУНОК 3. Величина ИМТ ненцев в зависимости от полиморфизма гена FTO (n = 39), кг/м²
FIGURE 3. The magnitude of the BMI of Nenets, depending on the polymorphism of the FTO gene (n = 39), kg/m²



и общего холестерина, в связи с чем был выполнен анализ влияния генотипа FTO на уровень данных метаболитов в сыворотке крови. Среднее значение показателей липидного статуса представлено в табл. 3.

Таким образом, все исследованные показатели в выборке ненцев находились в референсных пределах, что согласуется с литературными данными о благоприятном липидном статусе коренных жителей Крайнего Севера [6, 10]. Анализ влияния генетического полиморфизма rs9939609 на уровень общего холестерина

ТАБЛИЦА 3. Показатели липидного статуса и глюкозы в сыворотке крови ненцев (n = 26), ммоль/л
TABLE 3. The lipid status and glucose in the blood serum of the Nenets (n = 26), mmol/l

Показатель	Концентрация в сыворотке, ммоль/л	Референсные значения (Biosystems), ммоль/л
Общий холестерин	5,13 [4,46; 5,9]	3,2–5,6
Триглицериды	1,3 [1,08; 2,62]	0,41–1,8
Глюкоза	4,9 [4,2; 5,42]	3,3–5,2

ТАБЛИЦА 4. Концентрация холестерина в сыворотке крови в зависимости от полиморфизма гена FTO (n = 28), ммоль/л
TABLE 4. The concentration of cholesterol in serum depending on the polymorphism of the FTO gene (n = 28), mmol/l

Генотип	Концентрация холестерина, ммоль/л	Коэффициент Крускала – Уоллеса
AA	4,9 [4,44; 6,22]	$\chi^2 = 0,233, p = 0,89$
AT	5,1 [4,2; 5,8]	
TT	4,9 [4,4; 6,1]	

не показал статистически значимых отличий между генотипами гена FTO (табл. 4).

Самые высокие значения уровня триглицеридов были отмечены у ненцев с неблагоприятным генотипом AA, однако различия не были подтверждены статистически ($\chi^2 = 0,79, p = 0,674$) (рис. 4). Также не было обнаружено различий в генотипах по уровню глюкозы в сыворотке крови ($\chi^2 = 1,0, p = 0,606$).

Следующий ген, влияющий на липидный обмен, полиморфизм которого был проанализирован в данной выборке коренного этноса, – ген

РИСУНОК 4. Концентрация триглицеридов в сыворотке крови ненцев (n = 28), ммоль/л
FIGURE 4. The concentration of triglycerides in the blood serum of the Nenets (n = 28), mmol/l

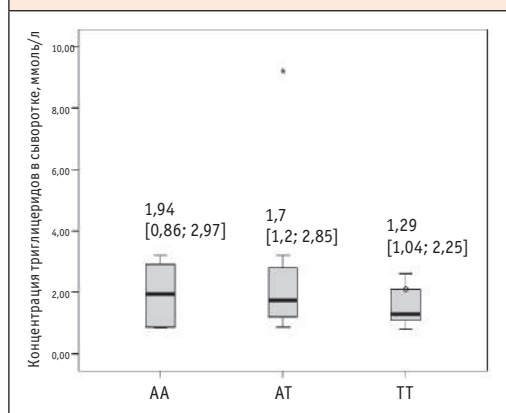


ТАБЛИЦА 5. Полиморфизм гена LPL в популяции ненцев НАО (n = 44), %
TABLE 5. LPL gene polymorphism in the Nenets NAO population (n = 44), %

Генотип	Частота, % (n)	95% ДИ
Ser/Ser	86,4 (38)	72,6–94,83
Ser/Ter	11,4 (5)	3,8–24,6
Ter/Ter	2,3 (1)	0,06–12,02
Аллель	Частота, %	95% ДИ
447Ser	92,7	78,33–97,54
447Ter	7,3	2,53–21,7

липопротеидлипазы LPL. Распространенность генотипов и аллелей полиморфизма гена LPL Ser447Ter представлена в табл. 5.

По результатам метаанализа вариант LPL Ter447 был связан со значительным снижением риска развития ишемического инсульта, что было обусловлено снижением уровня триглицеридов и общего холестерина у носителей Ter447 по сравнению с носителями Ser447 как в европейской популяции, так и в восточноазиатской [8]. Исходя из этого, следующим этапом исследования явился анализ влияния полиморфизма гена LPL на уровень отдельных показателей липидов крови в выборке коренного этноса. Самая низкая концентрация общего холестерина сыворотки крови в выборке ненцев действительно наблюдалась при носительстве генотипа Ter447Ter. Однако данный генотип был выявлен только у одного обследуемого и статистической значимости различия в концентрации холестерина от генотипа LPL Ser447Ter обнаружено не было ($\chi^2 = 1,721, p = 0,423$; рис. 5).

Проанализировав уровень триглицеридов в сыворотке крови коренного этноса, было обнаружено, что минимальная концентрация триглицеридов была отмечена у носителей прокативного генотипа Ter/Ter (n = 1), однако статистической значимости различий выявлено также не было ($\chi^2 = 2,708, p = 0,258$; рис. 6).

РИСУНОК 5. Концентрация общего холестерина в сыворотке крови в зависимости от полиморфизма гена LPL ser447ter в выборке ненцев (n = 30), ммоль/л

FIGURE 5. The concentration of total cholesterol in serum depending on the polymorphism of the LPL ser447ter gene in a sample of Nenets (n = 30), mmol/l

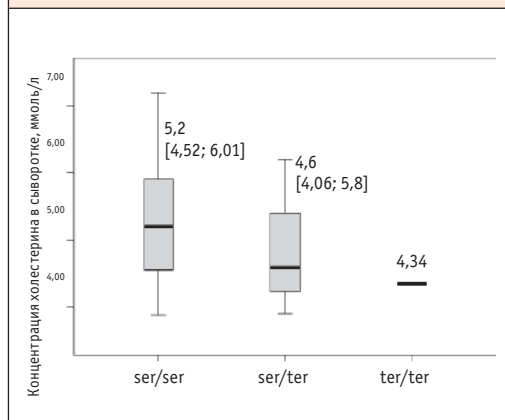
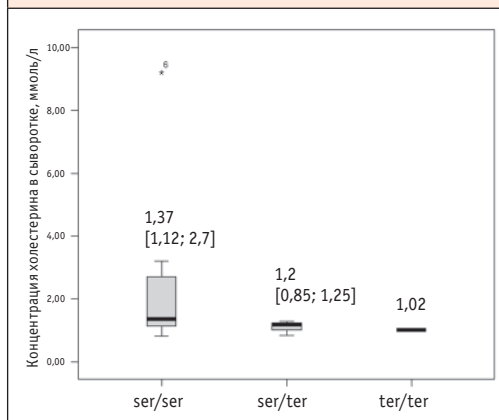


РИСУНОК 6. Концентрация триглицеридов в сыворотке крови в зависимости от полиморфизма гена LPL ser447ter в выборке ненцев (n = 30), ммоль/л

FIGURE 6. The concentration of triglycerides in blood serum depending on the polymorphism of the LPL gene ser447ter in a sample of Nenets (n = 30), mmol/l



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, анализ результатов исследования не показал значимого влияния изученных генетических факторов на показатели липидного обмена. По нашему мнению, длительный эволюционный отбор в популяции ненцев Крайнего Севера, особенности питания с высоким содержанием жиров и белков сформировали сложный механизм саморегуляции липидного обмена, который включает в себя взаимодействие множества генетических, внешних факторов среды обитания и образа жизни и не может объясняться влиянием одного или нескольких генов.

В свою очередь, были выявлены особенности полиморфизма гена FTO в популяции ненцев – распространенность неблагоприятного аллеля А в выборке составила 38,7%. Анализ результатов показал, что повышенный индекс массы тела в выборке ненцев не был связан с нарушением липидного обмена. Показатели липидов крови в выборке ненцев оказались в пределах

референсных значений и не зависели от генетических факторов и ИМТ. В связи с этим следует учитывать метаболические фенотипы конкретного этноса для профилактики, выявления и лечения сердечно-сосудистых событий, связанных с ожирением и метаболическим синдромом.

Таким образом, с нашей точки зрения, проведение дальнейших комплексных исследований метаболических нарушений у пациентов с ожирением и атеросклерозом, включающих изучение геномных, протеомных, метаболомных и других маркеров, является актуальным и перспективным направлением персонализированной медицины. Понимание сходства и различий в генетической восприимчивости среди разных этносов может в конечном итоге способствовать более целенаправленной первичной профилактике и пациентоориентированному подходу сердечно-сосудистой патологии.

Поступила / Received 08.09.2020

Поступила после рецензирования / Revised 27.09.2020

Принята в печать / Accepted 18.10.2020

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Agagunduz D., Gezmen-Karadag M. Association of FTO common variant (rs9939609) with body fat in Turkish individuals. *Lipids Health Dis.* 2019;18(1):212. doi: 10.1186/s12944-019-1160-y.
2. Fawcett K.A., Barroso I. The genetics of obesity: FTO leads the way. *Trends Genet.* 2010;26(6):266–274. doi: 10.1016/j.tig.2010.02.006.
3. Ho L., Varghese M., Wang J., Zhao W., Chen F., Knable L.A. et al. Dietary supplementation with decaffeinated green coffee improves diet-induced insulin resistance and brain energy metabolism in mice. *Nutr Neurosci.* 2012;15(1):37–45. doi: 10.1179/1476830511Y.0000000027.
4. Kim Y.J., Lee H.S., Kim Y.K., Park S., Kim J.M., Yun J.H. et al. Association of metabolites with obesity and type 2 diabetes based on FTO genotype. *PLoS One.* 2016;11(6):e0156612. doi: 10.1371/journal.pone.0156612.
5. Zhou Y., Hambly B.D., McLachlan C.S. FTO associations with obesity and telomere length. *J Biomed Sci.* 2017;24(1):65. doi: 10.1186/s12929-017-0372-6.
6. Батури́н А.К., Погoжева А.В., Кешабя́нц Э.Э., Сото С.Х., Кoбeлькoва И.В., Камбарoв А.О. Oсoбeннoсти химичeскoгo сoстaвa рaциoнa и пищeвoгo стaтyсa кoрeннoгo и пришлoгo нaсeлeния Арктики. *Гигиeнa и сaнитaрия.* 2019;98(3):319–323. doi: 10.18821/0016-9900-2019-98-3-319-323.
7. Полякoв Л.М., Рoзyмeнкo А.А., Oсипoвa Л.П., Куницын В.Г., Гoльцoвa Т.В. Липидный спектр сывoрoтки крoви у пpeдстaвитeлeй кoрeннoгo и пришлoгo нaсeлeния Ямaлo-Нeнeцкoгo aвтoнoмнoгo oкpyгa. *Сибирский нaучный мeдицинский жyрнал.* 2015;35(6):66–69. Режим дoстyпa: <https://cyberleninka.ru/article/n/lipidnyy-spektr-syvorotki-krovi-u-predstaviteley-korenno-go-i-prishlogo-naseleniya-yamal-nenetskogo-avtonomnogo-okruga>.
8. Wang C., Sun T., Li H., Bai J., Li Y. Lipoprotein lipase Ser447Ter polymorphism associated with the risk of ischemic stroke: a meta-analysis. *Thromb Res.* 2011;128(5):e107–e112. doi: 10.1016/j.thromres.2011.07.016.
9. Пoпoвa М.А., Пaлюшкeвич А.С., Грaудинa В.Е. Фoрмирoвaниe мeтaбoличeских нapyшeний кoрeннoх мaлoчислeннoх нaрoдoв Сeвeрa финнo-yгoрскoй гpyппы в yслoвиях yрбaнизaции. *Сoврeмeнныe пpoблeмы нaкyи и oбpaзoвaния.* 2017;(5):132. Режим дoстyпa: <https://elibrary.ru/item.asp?id=30457935>.
10. Вaсилькoвa Т.Н., Мaтaeв С.И. Мeтaбoличeский синдрoм в пoпyляции кoрeннoх нaрoдoв Крaйнeгo Сeвeрa. *Чeлoвeк. Спoрт. Мeдицинa.* 2009;(27):71–73. Режим дoстyпa: <https://cyberleninka.ru/article/n/metabolicheskiy-sindrom-v-populyatsii-korennyh-narodov-kraynego-severa>.
11. Увaрoвa Т.Е., Увaрoвa Т.Е., Бyрцeвa Т.Е., Нeустрoевa Т.С., Сaввинa М.С. Мoрфoлoгичeские и физиoлoгичeские oсoбeннoсти кoрeннoгo нaсeлeния Крaйнeгo Сeвeрa. *Дaльнeвoстoчный мeдицинский жyрнал.* 2009;(2):114–118. Режим дoстyпa: <https://cyberleninka.ru/article/n/morfologicheskie-i-fiziologicheskie-osobennosti-korenno-go-naseleniya-kraynego-severa>.
12. Jorgensen M.E., Borch-Johnsen K., Stolk R., Bjerregaard P. Fat distribution and glucose intolerance among Greenland Inuit. *Diabetes Care.* 2013;36(10):2988–2994. doi: 10.2337/dc12-2703.
13. Бaтyрин А.К., Сoрoкинa Е.Ю., Пoгoжaевa А.В., Кeшaбя́нц Э.Э., Кoбeлькoвa И.В., Камбарoв А.О. и др. Изyчeниe aссoциaции пoлимoрфизмoв rs9939609 гeнa FTO и rs659366 гeнa UCP2 с ожирeниeм y нaсeлeния Арктичeскoй зoны Рoссийскoй Фeдeрaции. *Вoпpocы питaния.* 2017;86(3):32–39. Режим дoстyпa: <https://cyberleninka.ru/article/n/izuchenie-assotsiatsii-polimorfizmov-rs9939609-gena-fto-i-rs659366-gena-ucp2-s-ozhireniem-u-naseleniya-arkticheskoy-zony-rossiyskoy>.
14. Jorgensen M.E., Glümer C., Bjerregaard P., Gyntelberg F., Jørgensen T., Borch-Johnsen K. Obesity and central fat pattern among Greenland Inuit and a general population of Denmark (Inter99): relationship to metabolic risk factors. *Int J Obes.* 2003;27(12):1507–1515. doi: 10.1038/sj.ijo.0802434.
15. Young T.K. Obesity, central fat patterning, and their metabolic correlates among the Inuit of the central Canadian Arctic. *Hum Biol.* 1996;68(2):245–263. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8838915/>
16. Young T.K., Bjerregaard P., Dewailly E., Risica P.M., Jørgensen M.E., Ebbesson S.E. Prevalence of obesity and its metabolic correlates among the circumpolar Inuit in 3 countries. *Am J Public Health.* 2007;97(4):691–695. doi: 10.2105/AJPH.2005.080614.
17. Petrenya N., Brustad M., Dobrodeeva L., Bichkaeva F., Lutfaliev G., Cooper M., Odland JØ. Obesity and obesity-associated cardiometabolic risk factors in indigenous Nenets women from the rural Nenets Autonomous Area and Russian women from Arkhangelsk city. *Int J Circumpolar Health.* 2014;73:23859. doi: 10.3402/ijch.v73.23859.
18. Чeрняк О.О., Сeнцoвa Т.Б., Вoрoжкo И.В., Тyтeльян В.А., Гaппaрoвa К.М., Бoрoдинa С.В.

Геномные, протеомные и метаболомные предикторы атеросклероза у больных ожирением. Сообщение II. *Вопросы питания*. 2015;84(5):39–45. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/genomnye-proteomnye-i-metabolomnye-prediktory-ateroskleroza-u-bolnyh-ozhireniem-soobschenie-ii/viewer>.

19. Zamora-Kapoor A., Sinclair K., Nelson L., Lee H., Buchwald D. Obesity risk factors in American Indians and Alaska Natives: a systematic review.

Public Health. 2019;174:85–96. doi: 10.1016/j.puhe.2019.05.021.

20. Кураева Т.Л., Зубов Л.А., Титович Е.В., Сибилева Е.Н., Иванова О.Н., Ширяева Т.Ю. и др. HLA-гаплотипы и риск развития сахарного диабета 1 типа в популяции коренного населения Ненецкого автономного округа. *Сахарный диабет*. 2017;20(1):51–58. doi: 10.14341/DM7954.

REFERENCES

1. Agagunduz D., Gezmen-Karadag M. Association of FTO common variant (rs9939609) with body fat in Turkish individuals. *Lipids Health Dis*. 2019;18(1):212. doi: 10.1186/s12944-019-1160-y.
2. Fawcett K.A., Barroso I. The genetics of obesity: FTO leads the way. *Trends Genet*. 2010;26(6):266–274. doi: 10.1016/j.tig.2010.02.006.
3. Ho L., Varghese M., Wang J., Zhao W., Chen F., Knable L.A. et al. Dietary supplementation with decaffeinated green coffee improves diet-induced insulin resistance and brain energy metabolism in mice. *Nutr Neurosci*. 2012;15(1):37–45. doi: 10.1179/1476830511Y.0000000027.
4. Kim Y.J., Lee H.S., Kim Y.K., Park S., Kim J.M., Yun J.H. et al. Association of metabolites with obesity and type 2 diabetes based on FTO genotype. *PLoS One*. 2016;11(6):e0156612. doi: 10.1371/journal.pone.0156612.
5. Zhou Y., Hambly B.D., McLachlan C.S. FTO associations with obesity and telomere length. *J Biomed Sci*. 2017;24(1):65. doi: 10.1186/s12929-017-0372-6.
6. Baturin A.K., Pogozheva A.V., Keshabyants E.E., Soto S.H., Kobelkova I.V., Kambarov A.O. Features of the chemical composition of the diet and nutritional status of indigenous and newcomers in the Russian Arctic. *Gigiyena i sanitariya = Hygiene and Sanitation*. 2019;98(3):319–323. (In Russ.) doi: 10.18821/0016-9900-2019-98-3-319-323.
7. Polyakov L.M., Rozumenko A.A., Osipova L.P., Kunitsyn V.G., Goltsova T.V. Serum lipid spectrum of indigenous and alien population of Yamalo-Nenets autonomous okrug. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = The Siberian Scientific Medical Journal*. 2015;35(6):66–69. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/lipidnyy-spektr-syvorotki-krovi-u-predstaviteley-korennykh-i-prishlogo-naseleniya-yamalo-nenetskogo-avtonomnogo-okruga>.
8. Wang C., Sun T., Li H., Bai J., Li Y. Lipoprotein lipase Ser447Ter polymorphism associated with the risk of ischemic stroke: a meta-analysis. *Thromb Res*. 2011;128(5):e107–e112. doi: 10.1016/j.thromres.2011.07.016.
9. Popova M.A., Palyushkevich A.S., Graudina V.E. Frequency hypercholesterolemia, obesity, and overweight among the indigenous people of the North of Khanty-Mansiysk autonomous okrug – Ural region in urbanized areas. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education*. 2017;(5):132. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=30457935>.
10. Vasilkova T.N., Mataev S.I. Metabolic syndrome in a population of indigenous peoples of the Far North. *Chelovek. Sport. Meditsina = Man. Sport. Medicine*. 2009;(27):71–73. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/metabolicheskiy-sindrom-v-populyatsii-korennykh-narodov-kraynego-severa>.
11. Uvarova T.E., Burtseva T.E., Neustroeva T.S., Savvina M.S. Morphological and physiological base for living activity of indigenous population of the Far North. *Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal = Far Eastern Medical Journal*. 2009;(2):114–118. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/morfologicheskie-i-fiziologicheskie-osobennosti-korennykh-naseleniya-kraynego-severa>.
12. Jorgensen M.E., Borch-Johnsen K., Stolk R., Bjerregaard P. Fat distribution and glucose intolerance among Greenland Inuit. *Diabetes Care*. 2013;36(10):2988–2994. doi: 10.2337/dc12-2703.
13. Baturin A.K., Sorokina E.Yu., Pogozheva A.V., Keshabyants E.E., Kobelkova I.V., Kambarov A.O. et al. The association of rs993609 polymorphisms of gene FTO and rs659366 polymorphisms of gene UCP2 with obesity among Arctic Russian population. *Voprosy pitaniya = Problems of Nutrition*. 2017;86(3):32–39. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/izucheniye-assotsiatsii-polimorfizmov-rs993609-gena-fto-i-rs659366-gena-ucp2-s-ozhireniem-u-naseleniya-arkticheskoy-zony-rossiyskoy>.

14. Jorgensen M.E., Glümer C., Bjerregaard P., Gyntelberg F., Jørgensen T., Borch-Johnsen K. Obesity and central fat pattern among Greenland Inuit and a general population of Denmark (Inter99): relationship to metabolic risk factors. *Int J Obes.* 2003;27(12):1507–1515. doi: 10.1038/sj.ijo.0802434.
15. Young T.K. Obesity, central fat patterning, and their metabolic correlates among the Inuit of the central Canadian Arctic. *Hum Biol.* 1996;68(2):245–263. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8838915/>
16. Young T.K., Bjerregaard P., Dewailly E., Risica P.M., Jørgensen M.E., Ebbesson S.E. Prevalence of obesity and its metabolic correlates among the circumpolar Inuit in 3 countries. *Am J Public Health.* 2007;97(4):691–695. doi: 10.2105/AJPH.2005.080614.
17. Petrenya N., Brustad M., Dobrodeeva L., Bichkaeva F., Lutfaliev G., Cooper M., Odland JØ. Obesity and obesity-associated cardiometabolic risk factors in indigenous Nenets women from the rural Nenets Autonomous Area and Russian women from Arkhangelsk city. *Int J Circumpolar Health.* 2014;73:23859. doi: 10.3402/ijch.v73.23859.
18. Chernyak O.O., Sentsova T.B., Vorozhko I.V., Tutelyan V.A., Gapparova K.M., Borodina S.V. Genomic, proteomic and metabolomic predictors of atherosclerosis in obese patients. Part II. *Voprosy titaniya = Problems of Nutrition.* 2015;84(5):39–45. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/genomnye-proteomnye-i-metabolomnye-prediktory-aterosklerozu-bolnyh-ozhireniem-soobschenie-ii/viewer>.
19. Zamora-Kapoor A., Sinclair K., Nelson L., Lee H., Buchwald D. Obesity risk factors in American Indians and Alaska Natives: a systematic review. *Public Health.* 2019;174:85–96. doi: 10.1016/j.puhe.2019.05.021.
20. Kuraeva T.L., Zubov L.A., Titovich E.V., Sibileva E.N., Ivanova O.N., Shir'yeva T.Y. HLA-haplotypes and the risk of developing type 1 diabetes mellitus in the native population of the Nenets Autonomous district. *Sakharnyy diabet = Diabetes Mellitus.* 2017;20(1):51–58. (In Russ.) doi: 10.14341/DM7954.

Информация об авторах:

Воробьева Надежда Александровна, д.м.н., профессор, главный внештатный специалист-гемостазиолог Министерства здравоохранения Архангельской области, заведующая кафедрой клинической фармакологии и фармакотерапии, Северный государственный медицинский университет; директор Северного филиала Национального исследовательского центра гематологии; 163000 Россия, Архангельск, Троицкий проспект, д. 51; e-mail: nadejdav0@gmail.com

Белова Наталья Игоревна, младший научный сотрудник, Северный государственный медицинский университет; 163000 Россия, Архангельск, Троицкий проспект, д. 51; e-mail: belova-8@mail.ru

Воробьева Алена Ивановна, научный сотрудник, Северный государственный медицинский университет; 163000 Россия, Архангельск, Троицкий проспект, д. 51; e-mail: greenhamster@rambler.ru

Information about the authors:

Nadezda A. Vorobyeva, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Chief Freelance Hemostasiologist of the Ministry of Health of the Arkhangelsk Region, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy, National Research Center of Hematology Northern branch; 51, Troitsky Ave., Arkhangelsk, 163000, Russia; e-mail: nadejdav0@gmail.com

Natalia I. Belova, Junior Researcher, Northern State Medical University; 51, Troitsky Ave., Arkhangelsk, 163000, Russia; e-mail: belova-8@mail.ru

Aliona I. Vorobyeva, Researcher, Northern State Medical University; 51, Troitsky Ave., Arkhangelsk, 163000, Russia; e-mail: greenhamster@rambler.ru



Антитромботическая терапия у пациентов с фибрилляцией предсердий и чрескожным коронарным вмешательством: что изменилось в рекомендациях в 2020 году?

Е.П. Панченко, ORCID: 0000-0002-1174-2574, e-mail: lizapanchenko@mail.ru

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

Резюме

Статья представляет аналитический обзор исследований, направленных на поиск оптимальной антитромботической терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий, подвергаемых плановому или экстренному чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ) в связи с развитием острого коронарного синдрома (ОКС). Проанализированы результаты исследования WOEST. В этом исследовании впервые была продемонстрирована возможность безопасно отказаться от приема аспирина в составе многокомпонентной антитромботической терапии, в состав которой в качестве антикоагулянта входил варфарин. Проанализированы три исследования: PIONEER AF-PCI, RE-DUAL-PCI и AUGUSTUS, в которых в составе многокомпонентной терапии в качестве антикоагулянтов использовались ПОАК: ривароксабан, дабигатран и апиксабан. Результаты этих исследований легли в основу обновленных Европейских рекомендаций по диагностике и лечению фибрилляции предсердий – 2020. В рекомендациях предлагается разделить больных ФП и ОКС, нуждающихся в многокомпонентной антитромботической терапии, на две категории. Первая объединяет больных ФП с неосложненным ЧКВ без высокого риска тромбоза стента, а также пациентов с риском кровотечения, преобладающим над риском тромбоза стента. Вторая категория пациентов, наоборот, характеризуется высоким риском тромбоза стента, преобладающим над риском кровотечения. Пациентам обеих категорий при отсутствии противопоказаний в качестве антикоагулянта следует выбрать ПОАК, в качестве ингибитора P2Y₁₂ на 12 мес. следует назначить клопидогрел. Больным ФП с неосложненным ЧКВ без высокого риска тромбоза стента, а также у пациентов с риском кровотечения, преобладающим над риском тромбоза стента период лечения вторым антитромбоцитарным препаратом (аспирином) следует ограничить периодом пребывания в стационаре. Пациентам с высоким риском тромбоза стента и низким риском кровотечения можно продлить терапию аспирином в течение 1 мес. Подходы к выбору длительности и состава многокомпонентной антитромботической терапии у больных ФП, принимающих пероральные антикоагулянты после планового ЧКВ, аналогичны больным с ОКС, за исключением длительности терапии клопидогрелом, которая уменьшается до 6 мес. у всех пациентов.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, чрескожное коронарное вмешательство, многокомпонентная антитромботическая терапия, аспирин, клопидогрел, прямые оральные антикоагулянты

Для цитирования: Панченко Е.П. Антитромботическая терапия у пациентов с фибрилляцией предсердий и чрескожным коронарным вмешательством: что изменилось в рекомендациях в 2020 году? *Атеротромбоз.* 2020;(2):56-64. doi: 10.21518/2307-1109-2020-2-56-64.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation and percutaneous coronary intervention: what has changed in the guidelines in 2020?

Elizaveta P. Panchenko, ORCID: 0000-0002-1174-2574, e-mail: lizapanchenko@mail.ru

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

Abstract

The article presents an analytical review of the studies aimed at determining the optimal antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation undergoing elective or emergency percutaneous coronary intervention (PCI) due to the development of acute coronary syndrome (ACS). The results of the WOEST study are analysed. This study was the first to demonstrate an opportunity to safely discontinue administration of aspirin as part of the multicomponent antithrombotic therapy that included warfarin as an anticoagulant. Three studies were analysed – PIONEER AF-PCI, RE-DUAL-PCI and AUGUSTUS, where direct oral anticoagulants (DOACs) – rivaroxaban, dabigatran and apixaban were used as anticoagulants as part of the multicomponent therapy. The results of these studies formed the

backbone of the updated European guidelines for the diagnosis and treatment of atrial fibrillation, 2020. The guidelines offer to divide patients with AF and ACS, who require multicomponent antithrombotic therapy, into two categories. The first group includes AF patients with uncomplicated PCI without a high risk of stent thrombosis, as well as patients with a risk of bleeding that prevails over the risk of stent thrombosis. The second category of patients, in contrast, is characterized by a high risk of stent thrombosis, which prevails over the risk of bleeding. In the absence of contraindications, the patients of both categories should choose DOAC as an anticoagulant and be prescribed clopidogrel as a P2Y₁₂ inhibitor for 12 months. In AF patients with uncomplicated PCI without a high risk of stent thrombosis, as well as in patients with a risk of bleeding, which prevails over the risk of stent thrombosis, the period of treatment with the second antiplatelet drug (aspirin) should be limited to the hospital stay. Patients at increased risk of stent thrombosis and reduced risk of bleeding can extend the aspirin therapy for 1 month. The approaches to the choice of the duration and composition of the multicomponent antithrombotic therapy in AF patients taking oral anticoagulants after elective PCI are similar to those in ACS patients, except for the duration of clopidogrel therapy, which is reduced to 6 months in all patients.

Keywords: atrial fibrillation, percutaneous coronary intervention, multicomponent antithrombotic therapy, aspirin, clopidogrel, direct oral anticoagulants

For citation: Panchenko E.P. Antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation and percutaneous coronary intervention: what has changed in the guidelines in 2020? *Aterotromboz = Atherothrombosis*. 2020;(2):56-64. (In Russ.) doi: 10.21518/2307-1109-2020-2-56-64.

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

ВВЕДЕНИЕ

С ростом инвазивного подхода к лечению больных острым коронарным синдромом (ОКС), увеличением продолжительности жизни больных ИБС нарастает число пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП), которым проводится плановое инвазивное лечение, или с ОКС, а следовательно, и доля пациентов, нуждающихся в многокомпонентной анти тромботической терапии. В целом считается, что 10–15% больных ФП подвергается чрескожным коронарным вмешательствам (ЧКВ) в связи с ИБС [1]. По результатам наблюдательных исследований больные ФП и ОКС реже, чем пациенты с ОКС и синусовым ритмом, получают адекватную анти тромботическую терапию и имеют больше негативных исходов [2].

Обе патологии требуют анти тромботической терапии: при ОКС больные должны получать т. н. двойную анти тромботическую терапию, состоящую из аспирина ингибитора P2Y₁₂, а пациенты ФП с целью профилактики инсульта и системных эмболий требуют постоянной или «неопределенно долгой» анти коагулянтной терапии. То есть у подобных пациентов речь идет о т. н. тройной анти тромботической терапии (ТАТ).

ВАРФАРИН В СОСТАВЕ МНОГОКОМПОНЕНТНОЙ АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ФП

Как демонстрирует один из анализов датского регистра, объединивший 11 480 больных ФП, перенесших ИМ или ЧКВ в период с 2000 по 2009 г., относительный риск кровотечений в первые 3 мес. лечения у пациентов, получавших варфарин в сочетании с аспирином и клопидогрелом, был в 1,47 раза выше, чем у пациентов, получавших аспирин и клопидогрел [3].

Соблюдение баланса между тромботическими событиями и кровотечениями чрезвычайно важно у каждого пациента, т. к. необходимость приема нескольких анти тромботических препаратов повышает риск кровотечения, а массивные кровотечения негативно влияют на прогноз больных. Для уменьшения частоты кровотечений необходимо уменьшить количество принимаемых анти тромботических препаратов. В этой связи закономерен вопрос о том, какой анти тромботический препарат можно безболезненно убрать из многокомпонентной анти тромботической терапии. Исследования с варфарином против аспирина у пациентов с ФП в отношении

профилактики инсульта а также их метаанализ безоговорочно указывают на преимущества варфарина. По данным R.G. Hart et al. [4], адекватная терапия АВК на 39% эффективнее аспирина, а при отдельном анализе больных ФП с высоким риском ишемического инсульта (>6% в год) снижение относительного риска инсульта на варфарине против аспирина еще больше и составляет 50%. Окончательную точку в невозможности применения аспирина с целью профилактики инсульта у больных ФП поставили результаты исследования AVERROES [5], в котором были сравнены апиксабан и аспирин у пациентов ФП, которые в силу разных обстоятельств не могли принимать варфарин. В группе апиксабана по сравнению с пациентами, получавшими аспирин, относительный риск инсульта/СЭ снижился на 55% (95% ДИ [0,32–0,62], $p < 0,001$) при абсолютно одинаковой накопительной частоте больших кровотечений.

Следует отметить, что у больных ФП варфарин оказался эффективнее и двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТ), состоящей из аспирина и клопидогрела. Как показали результаты исследования ACTIVE-W, у больных, получавших варфарин, суммарная частота тромботических осложнений, объединивших инсульт, системные тромбоэмболии, ИМ и смерть от сердечно-сосудистых причин, оказалась достоверно ниже, чем у пациентов, получавших ДАТ [6]. Следует подчеркнуть, что снижение относительного риска тромботических событий через 1,5 года наблюдения оказалось одинаковым у «наивных» и у больных с опытом приема варфарина. Однако «наивным» пациентам понадобилось около 6 мес. до начала расхождения накопительных кривых тромботических осложнений в сравниваемых группах варфарина и ДАТ.

Учитывая результаты вышеперечисленных исследований, антитромбоцитарные препараты не рекомендованы для профилактики

инсульта у больных ФП, и отмена одного из них у больных ФП, подвергнутых ЧКВ, представляется вполне логичной. Стремление уменьшить количество принимаемых антитромботических препаратов привело к проверке гипотезы возможной отмены аспирина.

Впервые эта гипотеза была проверена в открытом рандомизированном контролируемом исследовании WOEST [7], включившем 573 больных, получавших АВК по разным причинам (ФП – 67%, протезированные механические клапаны – 11% и другие причины – 20%). В исследование оказалось около 25–30% больных ОКС. Радиальный доступ при коронароангиографии использовался у 25–27% больных. Пациенты были рандомизированы в группы тройной антитромботической терапии (ТАТ), состоящей из варфарина, клопидогрела и аспирина и двойной антитромботической терапии (ДАТ), состоящей из варфарина и клопидогрела. Как и следовало ожидать, в группе ДАТ оказался ниже риск кровотечений ОР – 0,36 (95% ДИ 0,26–0,50, $p < 0,0001$). Однако и риск ишемических событий, объединивших смерть, ИМ, инсульт, потребность в реваскуляризации на симптом связанной артерии и тромбоз стента, также оказался меньше в группе ДАТ: ОР – 0,60 (95% ДИ 0,38–0,94, $p = 0,025$). Анализ подгрупп подтвердил преимущества ДАТ, риск смерти от всех причин, включавший летальный исход, вызванный кровотечением, также оказался ниже у больных, получавших ДАТ (ОР = 0,39 95% ДИ [0,16–0,93] $p = 0,027$).

ПРЯМЫЕ ОРАЛЬНЫЕ АНТИКОАГУЛЯНТЫ В СОСТАВЕ МНОГОКОМПОНЕНТНОЙ АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ФП

После результатов исследования WOEST были получены доказательства эффективности ПОАК в составе многокомпонентной терапии у больных ФП, подвергаемых ЧКВ. Первым был

изучен ривароксабан в исследовании PIONEER AF-PCI [8]. В исследовании были сравнены три ветви антитромботической терапии: традиционная тройная терапия, включающая аспирин, клопидогрел и варфарин. Вторая ветвь состояла также из трех препаратов, но в качестве антикоагулянта использовалась т. н. «сосудистая» доза ривароксабана 2,5 мг x 2 раза в день. Третья ветвь состояла из двух антитромботических препаратов: клопидогрела и ривароксабана в дозе 15 мг. Следует отметить, что эффективность ривароксабана для профилактики инсульта и ТЭ у больных ФП доказана только для дозы 20 мг. Результаты исследования впервые показали возможность применения ПОАК при ФП и ЧКВ. Отчетливо проявилась закономерность по снижению частоты кровотечений при уменьшении интенсивности антитромботической терапии (у больных, получивших комбинацию ривароксабана в дозе 15 мг/сут и ингибитора P2Y₁₂, а также при использовании малой «сосудистой» дозы ривароксабана (2,5 мг x 2 раза) в сочетании с ингибитором P2Y₁₂ и аспирином). Однако мощности исследования не хватило для оценки эффективности 15 мг ривароксабана в отношении профилактики инсульта у больных ФП, подвергнутых ЧКВ и нуждающихся в многокомпонентной антитромботической терапии.

Вторым ПОАК, изученным у больных ФП, нуждающимся в ЧКВ, был дабигатран в исследовании RE-DUAL-PCI [9]. В это исследование, так же как и в исследование PIONEER, включали только больных ФП, нуждающихся в ЧКВ, среди которых у половины был ОКС. Рандомизация проводилась в три группы: 1) тройная терапия (АВК + ингибитор P2Y₁₂ + аспирин), 2) дабигатран 150 мг x 2 раза + ингибитор P2Y₁₂, 3) дабигатран 110 мг x 2 раза + ингибитор P2Y₁₂. Обе дозы дабигатрана, варфарин и ингибитор P2Y₁₂ назначались на весь период наблюдения, длительность терапии аспирином составляла

1 мес. в случае установки голометаллического стента и 3 мес. при установке стентов с лекарственным покрытием, последние были установлены более чем в 80% случаев. В исследование было включено 2 725 больных, тикагрелор получили 12% больных, остальные пациенты в качестве ингибитора P2Y₁₂ получили клопидогрел, период наблюдения составил 14 мес. Обе дозы дабигатрана оказались безопаснее тройной терапии с варфарином. Однако вопрос, с чем связано уменьшение кровотечений в группах дабигатрана – с применением ПОАК или отказом от аспирина, остался без ответа. При анализе эффективности обе дозы дабигатрана были объединены, при этом время до первой вторичной конечной точки (ИМ/ИИ/ТЭ/смерть/ЧКВ/АКШ) оказалось одинаковым в группе тройной терапии и группе, объединившей обе дозы дабигатрана. Тем не менее при отдельном анализе конечных точек эффективности у пациентов в группе дабигатрана 110 мг при отказе от аспирина была выявлена тенденция к нарастанию частоты смерти/тромбоэмболий и тромбоза стента по сравнению с пациентами, получавшими тройную антитромботическую терапию.

В 2019 г. был опубликован очередной анализ датского регистра [10], проанализировавший частоту больших кровотечений у больных ФП в зависимости от количества принимаемых антитромботических препаратов в реальной клинической практике. Анализ объединил данные о кровотечениях у 272 315 пациентов с ФП старше 50 лет, среди которых было 47% женщин, на разных вариантах антитромботической терапии за период с 1995 по 2015 г. Медиана наблюдения составила 4 года (ИКР 2–8 лет). Результаты анализа продемонстрировали большую безопасность ПОАК по сравнению с АВК в составе как двойной, так и тройной антитромботической терапии.

И, наконец, в марте 2019 г. были обнародованы результаты исследования AUGUSTUS,

целью которого было изучить безопасность апиксабана у больных ФП, нуждающихся в плановом ЧКВ или переносащих ОКС с консервативным лечением или с проведением ЧКВ [11]. Исследование AUGUSTUS было самым крупным и включило 4 600 больных ФП, также оно имело факториальный 2x2 дизайн с рандомизацией пациентов в группы варфарина или апиксабана в открытом дизайне и ослепленно ДАТ или ТАТ. Обязательным условием для включения было наличие ФП с показаниями к приему антикоагулянтов, а также потребность в приеме P2Y₁₂-ингибиторов в течение не менее 6 мес., обусловленная наличием ОКС или планового ЧКВ. Сравнение апиксабана и варфарина было открытым. Стоит отметить, что апиксабан назначался всем больным в дозе 5 мг x 2 раза в день, т. е. именно в той дозе, эффективность которой была доказана в отношении профилактики инсульта у больных ФП. Снижение дозы до 2,5 мг x 2 раза в день проводилось в соответствии с критериями, принятыми в исследовании ARISTOTLE. До рандомизации в среднем в течение 7 дней все пациенты получали аспирин. После рандомизации аспирин назначался двойным слепым способом с применением плацебо. Первичной конечной точкой были большие и клинически значимые кровотечения по классификации ISTH. Вторичные конечные точки объединяли ишемические события: смерть и госпитализацию, смерть и ишемические события. Клиническая характеристика больных, вошедших в исследование, представлена в табл. Как видно из данных, представленных в табл., пациенты ФП имели высокий риск инсульта и кровотечения, клопидогрел был назначен абсолютному большинству больных. Количество дней от момента возникновения ОКС или планового ЧКВ составило $6,6 \pm 4,2$, следует подчеркнуть, что в течение этого периода все больные получали аспирин. Частота всех трех причин включения

пациентов в исследование в количественном отношении оказалась почти одинаковой.

Апиксабан в дозе для профилактики ИИ/ТЭ у больных ФП (5 мг x 2 раза в день) оказался безопаснее АВК в составе и двойной, и тройной антитромботической терапии. Частота крупных кровотечений в группе варфарина против апиксабана в составе ТАТ составила, соответственно, 18,7 и 13,8%; в составе двойной терапии, соответственно, 10,9 и 7,3%. Частота смерти или госпитализации не отличалась в сравниваемых группах. В группе варфарина против апиксабана в составе ТАТ, соответственно, 27,5 и 24,9%; в составе двойной терапии, соответственно, 27,3 и 22,0%. Как и в других исследованиях с ПОАК, мощность исследования AUGUSTUS не была рассчитана для оценки ишемических исходов.

Следует отметить достоинства дизайна исследования AUGUSTUS, позволившие

ТАБЛИЦА. Клиническая характеристика больных, включенных в исследование AUGUSTUS

TABLE. Clinical characteristics of patients enrolled in the AUGUSTUS study

Клиническая характеристика больных	Все (n = 4 614)
Возраст, медиана (25 th , 75 th)	70,7 (64,2, 77,2)
Женщины, %	29,0
CHA ₂ DS ₂ -VASc, среднее (SD)	3,9 (1,6)
HAS-BLED, среднее (SD)	2,9 (0,9)
Предшествующий прием ОАК, %	49,0
Ингибитор P2Y ₁₂ , %	
• Клопидогрел	92,6
• Прасугрел	1,1
• Тикагрелор	6,2
Количество дней от ОКС/ЧКВ до рандомизации, среднее (SD)	6,6 (4,2)
Причины включения в исследование, %	
• ОКС и ЧКВ	37,3
• ОКС без ЧКВ	23,9
• Плановое ЧКВ	38,8

сравнить безопасность апиксабана и варфарина в трех группах больных: у 1 097 пациентов с ОКС, лечившихся медикаментозно; у 1 714 пациентов с ОКС с проведенным ЧКВ и у 1 784 больных с плановым ЧКВ. Преимущества апиксабана против варфарина в отношении крупных кровотечений сохранялись вне зависимости от стратегии лечения больных ОКС и при плановом ЧКВ [12].

Неудивительно, что отказ от аспирина при анализе всей популяции положительно сказался на частоте кровотечений. У больных, принимавших аспирин после рандомизации, частота крупных кровотечений составила 16,1% против 9,0% в группе плацебо. Следует подчеркнуть, что увеличение крупных кровотечений у больных, получавших аспирин, отмечены вне зависимости от стратегии лечения больных ОКС и при плановом ЧКВ [12].

Чрезвычайно важным для понимания оптимальной длительности терапии аспирином в составе ТАТ представляется субанализ исследования AUGUSTUS, представленный LOPES на сессии АНА в 2019 г., результаты которого в дальнейшем были опубликованы [13]. Целью субанализа была оценка частоты и времени возникновения и тромбозов стентов (ТС) с анализом их последствий в целом и в зависимости от проводимого лечения. За 6 мес. в исследовании AUGUSTUS возникло 20 определенных и 30 определенных/вероятных тромбозов стентов, причем большинство из них (80%) возникло в первый месяц лечения. Большинство исходов, связанных с тромбозом стентов, случились в тот же день, что и тромбоз стента. Среди них было 21 ИМ, 16 срочных реваскуляризации, 12 смертей. Тромбозов стентов, не сопровождавшихся клиническими проявлениями, не было. Таким образом, у больных ФП, недавно перенесших ЧКВ с помощью стентов последних поколений, ТС возникает достаточно редко и чаще всего вскоре после вмешательства. Проведенный анализ

указывает на целесообразность терапии апиксабаном и ингибитором P2Y₁₂ у большинства больных, учитывая почти двукратное увеличение числа кровотечений при добавлении аспирина. Только у пациентов ФП с высоким риском ТС и приемлемым риском кровотечения следует рассмотреть добавление аспирина к терапии апиксабаном на 30 дней.

Еще одной иллюстрацией ограничения сроков лечения аспирином до 1 мес. у больных ФП, подвергнутых ЧКВ, является субанализ исследования AUGUSTUS, проведенный J. Alexander [14] и доложенный на сессии американского колледжа кардиологов в 2020 г. Анализ накопительной частоты больших кровотечений в первые 30 дней показал ее отчетливую связь с приемом аспирина. С другой стороны, накопительная частота ишемических событий, объединивших ССС, инсульт, ИМ и ТС в группе аспирина в течение первых 30 дней, была ощутимо меньше. Иными словами, аспирин в первые 30 дней защищал больного от ишемических событий, одновременно повышая риск крупных кровотечений. Анализ кровотечений и ишемических событий в последующие 5 мес. показал, что большие кровотечения в группе аспирина в период с 30-го дня до 6 мес. продолжают накапливаться, а частота ишемических событий не нарастает.

Результаты всех исследований, в которых ПОАК сравнивались с АВК у больных ФП в составе многокомпонентной антитромботической терапии, подтвержденные результатами реальной клинической практики, позволили заключить, что при отсутствии противопоказаний использование ПОАК в комбинации с антиагрегантами предпочтительнее АВК прежде всего из-за безопасности. Оптимальным ингибитором в составе многокомпонентной антитромботической терапии признан клопидогрел. Отсутствие убедительных данных о достаточной эффективности 15 мг

ривароксабана в составе многокомпонентной антитромботической терапии для профилактики инсульта у больных ФП в исследовании PIONEER AF-PCI, так же как и отмеченная тенденция к увеличению ишемических событий при использовании дабигатрана в дозе 110 мг x 2 раза в комбинации с ингибитором P2Y₁₂ в исследовании RE-DUAL-PCI, способствовало рекомендовать эти дозы ПОАК лишь в случае наличия у пациентов ФП высокого риска кровотечения. Наметилась явная тенденция к назначению больным ФП и ОКС полноценной дозы ПОАК, той, которая защищает пациента от инсульта, и одного антиагреганта. Результаты исследования AUGUSTUS оказали существенное влияние на основные положения рекомендаций, и прежде всего по принятию решений об отказе от длительной терапии аспирином у большинства больных.

РЕКОМЕНДАЦИИ ЕВРОПЕЙСКОГО ОБЩЕСТВА КАРДИОЛОГОВ О СОСТАВЕ И ДЛИТЕЛЬНОСТИ МНОГОКОМПОНЕНТНОЙ АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

В рекомендациях Европейского общества кардиологов по лечению больных ФП, обновленных в 2020 г., выделяют две категории больных ФП и ОКС, нуждающихся в многокомпонентной антитромботической терапии [15]. Первая объединяет больных ФП с неосложненным ЧКВ без высокого риска тромбоза стента, а также пациентов с риском кровотечения, преобладающим над риском тромбоза стента. Вторая категория пациентов характеризуется высоким риском тромбоза стента, преобладающим над риском кровотечения. Пациентам обеих категорий при отсутствии противопоказаний в качестве антикоагулянта предпочтение следует отдать ПОАК. В качестве ингибитора P2Y₁₂ на 12 мес. следует назначить клопидогрел. Больным первой категории период лечения вторым антитромбоцитарным препаратом

(аспирином) следует ограничить 1 нед. (периодом пребывания в стационаре). Пациентам второй категории с высоким риском тромбоза стента и низким риском кровотечения можно продлить терапию аспирином в течение 1 мес.

Подходы к выбору длительности многокомпонентной антитромботической терапии у больных ФП, принимающих пероральные антикоагулянты после планового ЧКВ, аналогичны больным с ОКС, за исключением длительности терапии клопидогрелом, которая у обеих категорий больных уменьшается до 6 мес.

В качестве факторов риска, ассоциированных с тромботическими осложнениями, рекомендации ЕОК по фибрилляции предсердий 2020 г. предлагают учитывать наличие сахарного диабета, требующего лечения, ОКС/рецидивирующего ИМ в анамнезе, многососудистого поражения коронарных артерий, наличие периферического атеросклероза, раннее развитие ИБС (≤ 45 лет) или быстрое прогрессирование ИБС с возникновением нового поражения в артериях в течение 2 лет, ХБП (СКФ < 60 мл/мин), клинической картины ОКС, процедуры множественного стентирования, сложного ЧКВ (включая вмешательство на стволе ЛКА, бифуркационное стентирование, открытие хронических окклюзий, ЧКВ на последней проходимой артерии, тромбоз стента в анамнезе на фоне антитромбоцитарной терапии, а также факторы, связанные с процедурой: протяженное стентирование, диссекция, установка длинного стента).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В качестве факторов риска, ассоциированных с кровотечениями, рекомендации ЕОК по фибрилляции предсердий 2020 г. рекомендуют учитывать наличие артериальной гипертонии, нарушение функции почек и печени, перенесенные инсульт или внутричерепное кровоизлияние, наличие кровотечения или геморрагического диатеза ($Hb < 110$ г/л) в

анамнезе, лабильное МНО у принимающих АВК, возраст > 65 лет, сопутствующий прием антикоагулянтов, дезагрегантов и НПВС, а также злоупотребление алкоголем.

В качестве мероприятий по уменьшению кровотечений, связанных с ЧКВ, рекомендуется использовать радиальный доступ, большим, принимающим ДАТ и имеющим высокий риск кровотечений (пожилые, диспепсия, гастропищеводный рефлюкс, хеликобактерная инфекция, хроническое злоупотребление алкоголем), рекомендуется принимать ИПН; не назначать парентеральный гепарин, если

на АВК МНО > 2,5. До получения результатов КАГ назначить только аспирин, присоединять ингибиторы P2Y₁₂ только при известной анатомии поражения или при наличии у пациента ИМспСТ. Рекомендуется использовать ингибиторы Пб/Ша только как жизненно спасающее средство при осложнениях ЧКВ, укорачивать период комбинированной антитромботической терапии.

Поступила / Received 03.11.2020

Поступила после рецензирования / Revised 18.11.2020

Принята в печать / Accepted 18.11.2020

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Krlev S., Schneider K., Lang S., Suselbeck T., Borggreffe M. Incidence and severity of coronary artery disease in patients with atrial fibrillation undergoing first-time coronary angiography. *PLoS One*. 2011;6(9):e24964. doi: 10.1371/journal.pone.0024964.
- Erez A., Goldenberg I., Sabbag A., Nof E., Zahger D., Atar S. et al. Temporal trends and outcomes associated with atrial fibrillation observed during acute coronary syndrome: real-world data from the Acute Coronary Syndrome Israeli Survey (ACSIS), 2000–2013. *Clin Cardiol*. 2017;40(5):275–280. doi: 10.1002/clc.22654.
- Lamberts M., Olesen J.B., Ruwald M.H., Hansen C.M., Karasoy D., Kristensen S.L. et al. Bleeding After Initiation of Multiple Antithrombotic Drugs, Including Triple Therapy, in Atrial Fibrillation Patients Following Myocardial Infarction and Coronary Intervention: A Nationwide Cohort Study. *Circulation*. 2012;126(10):1185–1193. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.114967.
- Hart R.G., Pearce L.A., Aguilar M.I. Adjusted-Dose Warfarin versus Aspirin for Preventing Stroke in Patients with Atrial Fibrillation. *Ann Intern Med*. 2007;147(8):590–592. doi: 10.7326/0003-4819-147-8-200710160-00018.
- Connolly S.J., Eikelboom J., Joyner C., Diener H.C., Hart R., Golitsyn S. et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;364(9):806–817. doi: 10.1056/NEJMoa1007432.
- Connolly S., Pogue J., Hart R., Pfeffer M., Hohnloser S., Chrolavicius S. et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2006;367(9526):1903–1912. doi: 10.1016/S0140-6736(06)68845-4.
- Dewilde W.J., Oirbans T., Verheugt F.W., Kelder J.C., De Smet B.J., Herrman J.P. et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anti-coagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2013;381(9872):1107–1115. doi: 10.1016/S0140-6736(12)62177-1.
- Gibson C.M., Mehran R., Bode C., Halperin J., Verheugt F.W., Wildgoose P. et al. Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI. *N Engl J Med*. 2016;375(25):2423–2434. doi: 10.1056/NEJMoa1611594.
- Cannon C.P., Bhatt D.L., Oldgren J., Lip G.Y.H., Ellis S.G., Kimura T. et al. Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2017;377(16):1513–1524. doi: 10.1056/NEJMoa1708454.
- van Rein N., Heide-Jørgensen U., Lijfering W.M., Dekkers O.M., Sørensen H.T., Cannegieter S.C. Major Bleeding Rates in Atrial Fibrillation Patients on Single, Dual, or Triple Antithrombotic Therapy. *Circulation*. 2019;139(6):775–786. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036248.
- Lopes R.D., Heizer G., Aronson R., Vora A.N., Massaro T., Mehran R. et al. Antithrombotic therapy after acute coronary syndrome or PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2019;380(16):1509–1524. doi: 10.1056/NEJMoa1817083.
- Windecker S., Lopes R.D., Massaro T., Jones-Burton C., Granger C.B., Aronson R. et al. Antithrombotic Therapy in Patients With Atrial Fibrillation and

Acute Coronary Syndrome Treated Medically or With Percutaneous Coronary Intervention or Undergoing Elective Percutaneous Coronary Intervention: Insights From the AUGUSTUS Trial. *Circulation*. 2019;140(23):1921–1932. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.043308.

13. Lopes R.D., Leonardi S., Wojdyla D.M., Vora A.N., Thomas L., Storey R.F. Stent Thrombosis in Patients With Atrial Fibrillation Undergoing Coronary Stenting in the AUGUSTUS Trial. *Circulation*. 2020;141(9):781–783. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.043308.
14. Alexander J., Wojdyla D., Vora A.N., Thomas L., Granger C.B., Goodman S.G. et al. Risk/Benefit Tradeoff of Antithrombotic Therapy in Patients with Atrial Fibrillation Early and Late After

an Acute Coronary Syndrome or Percutaneous Coronary Intervention: Insights from AUGUSTUS. *Circulation*. 2020;141(20):1618–1627. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046534.

15. Hindricks G., Potpara T., Dagres N., Arbelo E., Bax J.J., Blomstrom-Lundqvist C. et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Europ Heart J*. 2020;ehaa612. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612.

Информация об авторе:

Панченко Елизавета Павловна, д.м.н., профессор, руководитель отдела клинических проблем атеротромбоза Института кардиологии им. А.Л. Мясникова, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии; 121552, Россия, Москва, 3-я Черепковская ул., д. 15а; e-mail: lizapanchenko@mail.ru

Information about the author:

Elizaveta P. Panchenko, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Clinical Problems in Atherothrombosis, National Medical Research Center for Cardiology; Russia, 15a, 3rd Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia; e-mail: lizapanchenko@mail.ru



АМБУЛАТОРНАЯ ХИРУРГИЯ

СТАЦИОНАРОЗАМЕЩАЮЩИЕ ТЕХНОЛОГИИ



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

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

- Определение стандартов оказания специализированной и квалифицированной хирургической помощи в амбулаторно-поликлинических условиях.
- Освещение вопросов анестезиологического пособия при выполнении оперативных вмешательств в условиях дневных (однодневных) хирургических стационаров.
- Рассматриваются проблемы лицензирования и аккредитации хирургических подразделений и формирований амбулаторно-поликлинического звена.
- Вопросы интеграции медицинских вузов и НИИ и практического здравоохранения, в том числе с целью подготовки кадров для центров амбулаторной и специализированной хирургии.

Регистрация

www.a-surgeon.ru • АРХИВ ВЫПУСКОВ



РЕМЕДИУМ
ГРУППА

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

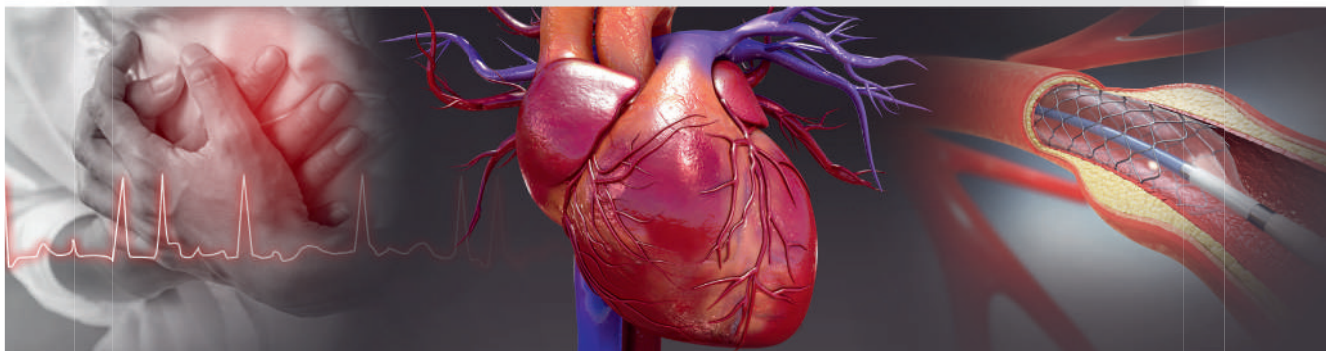
ЭЛИКВИС®
апиксабан

AUGUSTUS

Крупнейшее исследование

у пациентов с сочетанием неклапанной фибрилляции предсердий и острым коронарным синдромом и/или чрескожным коронарным вмешательством¹⁻³

4614 пациентов • 33 страны



СНИЖЕНИЕ РИСКА
КРОВОТЕЧЕНИЙ¹

-31%

Частота
кровотечений,
%

14,7

Варфарин

10,5

Эликвис®

ЭЛИКВИС®
Доказанное
превосходство
в безопасности
и эффективности*

СНИЖЕНИЕ РИСКА
СМЕРТИ/ГОСПИТАЛИЗАЦИЙ¹

-17%

Частота
смерти/госпитализаций,
%

27,4

Варфарин

23,5

Эликвис®

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

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата ЭЛИКВИС®

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

Показания к применению: - Профилактика венозной тромбоэмболии у пациентов после планового эндотриггерирования тазобедренного или коленного сустава. - Профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, имеющих один или несколько факторов риска (таких как инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе, возраст 75 лет и старше, артериальная гипертензия, сахарный диабет, сопровождающаяся симптоматической коронарной артериальной недостаточностью (функциональный класс II и выше по классификации NYHA), исключение составов пациентов с титанием и умеренно выраженными митральными стенозом или искусственными клапанами сердца). - Лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ), тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), а также профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к апиксабану или любому другому компоненту препарата. Активная или значимая кровотечения. Злокачественные новообразования в системе свертывания крови и клинически значимый риск развития кровотечений. Злокачественные новообразования с высоким риском кровотечения, существующие в настоящее время или недавнее обострение хронической болезни желудочно-кишечного тракта, наличие злокачественного новообразования с высоким риском кровотечения, недавнее повреждение головного или спинного мозга, недавнее перенесенное оперативное вмешательство на головном или спинном мозге, а также на органах зрения, недавнее перенесенный геморагический инсульт, установленное или подозреваемое варикозное расширение вен пищевода, артериовенозная мальформация, аневризма сосудов или выраженные внутрисудовые или внутритканевые изменения сосудов. Нарушение функции почек с клиренсом креатинина менее 15 мл/мин, а также применение у пациентов, находящихся на диализе. Возраст от 18 лет (данные о применении препарата отсутствуют). Беременность (данные о применении препарата отсутствуют). Период грудного вскармливания (данные о применении препарата отсутствуют). Одновременное применение с любыми другими антикоагулянтными препаратами, включая нефрондиализированный гепарин (НФД), низкомолекулярные гепарины (НМГ) (энзалимабан, далтепарин и др.), прямые ингибиторы фактора X (арифидин, антопарин, дабигатан и др.), за исключением тех ситуаций, когда пациент переводится на гепарин или в терапии апиксабаном или если нефрондиализированный гепарин назначается в дозах, необходимых для поддержания продолжительности центрального венозного или артериального катетера. Водяной дефицит плазмы, гипернатриемия плазмы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. **Побочное действие:** Частыми неблагоприятными реакциями были кровотечения (висцерое, желудочно-кишечное,

ретикулярное, кровотечения из десен, гематурия, кровоизлияния в ткани глазного яблока), кровотечения, гематома аненима, закрытая травма, тошнота. Перечень всех побочных эффектов представлен в полной версии инструкции по медицинскому применению. **Способ применения и дозы:** Препарат Эликвис® принимают внутрь, независимо от приема пищи. Для пациентов, которые не могут проглотить таблетку целиком, ее можно измельчить и развести (в воде, водной декстрозе, яблочном соке или пиве) и немедленно принять внутрь. В качестве альтернативы, таблетку можно измельчить и развести в воде или 5% водном растворе декстрозы и немедленно ввести полученную суспензию через назоглоточный зонд. Лекарственное вещество в измельченных таблетках сохраняет стабильность в воде, водной декстрозе, яблочном соке или пиве до 4 часов. У пациентов с фибрилляцией предсердий: по 5 мг два раза в сутки. У пациентов с фибрилляцией предсердий дозу препарата снижают до 2,5 мг два раза в сутки при наличии следующих двух или более из следующих характеристик – возраст 80 лет и старше, масса тела 60 кг и менее или концентрация креатинина в плазме крови $\geq 1,5$ мг/дл (133 мкмоль/л). У пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (с клиренсом креатинина 15–29 мл/мин) и фибрилляцией предсердий следует применять дозу эликсабана – 2,5 мг два раза в сутки. Не применяя ранее антиагулянты пациентам с фибрилляцией предсердий, которым требуется проведение навазиса, для достижения антиагуляции возможно назначение по крайней мере 5 доз препарата по 5 мг 2 раза в сутки (2,5 мг в сутки, если пациент подходит под критерии снижения дозы) перед проведением процедуры. Если проведение навазиса требуется до назначения 5 доз препарата Эликвис, наиболее применимые начальной дозе апиксабана 10 мг по крайней мере за 2 часа до проведения процедуры с последующим приемом 5 мг 2 раза в сутки (2,5 мг в сутки, если пациент подходит под критерии снижения дозы). У пациентов после планового эндотриггерирования тазобедренного или коленного сустава: 2,5 мг 2 раза в сутки (первый прием через 12–24 ч после оперативного вмешательства). У пациентов, перенесших эндотриггерирование тазобедренного сустава, рекомендуемая длительность терапии составляет от 32 до 38 дней, коленного сустава – от 10 до 14 дней. **Лечение тромбоза глубоких вен, тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА):** По 10 мг два раза в сутки в течение 7 дней, затем 5 мг 2 раза в сутки. Продолжительность лечения определяется индивидуально в учетом соотношения выгоды пользы и риска возникновения клинически значимых кровотечений. **Профилактика рецидивной тромбоза глубоких вен, тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА):** По 2,5 мг два раза в сутки после как минимум 6 месяцев лечения тромбоза глубоких вен или ТЭЛА. Отсутствует по результатам 3 года. Регистрационные удостоверения: RU-020207, RU-020207. Подробная информация содержится в Инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата, перед применением необходимо ознакомиться с полными текстами Инструкций.

* У пациентов с НОП с перенесенным ОКС и/или ЧИВ (по сравнению с варфарином).

** Доза, зарегистрированная у пациентов с фибрилляцией предсердий.

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

1. Lopez RD et al. N Engl J Med. 2010; 363: 1506–1524. 2. Sibson SR et al. N Engl J Med. 2017; 377: 1513–1524. 3. Gibson CM et al. N Engl J Med. 2016; 375: 2423–2434. 4. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения ЭЛИКВИС®.



Служба Медицинской Информации:
MedInfo.Russia@Pfizer.com
Доступ к информации
о рецептурных препаратах Pfizer
на интернет – сайте www.pfizermedinfo.ru

ООО «Пфайзер Инновации»,
Россия, 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10,
БЦ «Башня на Набережной» (Блок С).
Тел.: +7 (495) 287 50 00. Факс: +7 (495) 287 53 00.
www.pfizer.ru





К вопросу о выборе блокатора P2Y₁₂-рецептора тромбоцитов при раннем инвазивном подходе к лечению острого коронарного синдрома у больных, не имеющих показаний к длительному использованию антикоагулянтов

И.С. Явлов, ORCID: 0000-0003-2816-1183, e-mail: yavelov@yahoo.com

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

Резюме

При раннем инвазивном подходе к лечению острого коронарного синдрома у больных, не имеющих показаний к длительному использованию антикоагулянтов, рекомендуется двойная антитромбоцитарная терапия – сочетание ацетилсалициловой кислоты с одним из блокаторов P2Y₁₂-рецептора тромбоцитов (клопидогрелом, прасугрелом или тикагрелором). При этом у больных, не имеющих чрезмерно высокого риска кровотечений, есть доказательства в пользу выбора прасугрела или тикагрелора. Какой из них предпочтителен в случаях, когда в первые часы после госпитализации планируется выполнить коронарное стентирование, остается до конца не выясненным.

Недостатки рандомизированного открытого исследования PRAGUE-18 не позволяют судить о сравнительной эффективности и безопасности прасугрела и тикагрелора при первичном чрескожном коронарном вмешательстве.

В более крупном рандомизированном открытом исследовании ISAR-REACT 5, включавшем 4 018 больных, были воспроизведены реальная практика повседневного применения прасугрела или тикагрелора при раннем инвазивном подходе к лечению острого коронарного синдрома, а также современные рекомендации по их оптимальному использованию. В частности, доза прасугрела для длительного применения у больных в возрасте 75 лет и старше или с массой тела ниже 60 кг была уменьшена с 10 до 5 мг 1 раз в сутки. В итоге сумма случаев смерти, инфаркта миокарда и инсульта за 12 мес. в группе сочетания ацетилсалициловой кислоты с тикагрелором при анализе «по намерению лечить» оказалась выше, чем в группе сочетания ацетилсалициловой кислоты с прасугрелом (9,3% против 6,9%, относительный риск (ОР) 1,36 при 95% границах доверительного интервала (ДИ) 1,09–1,70; p = 0,006) при сопоставимой совокупной частоте кровотечений 3, 4 или 5-го типов по критериям Академического исследовательского консорциума (BARC).

Исследование ISAR-REACT 5 было сравнительно небольшим и имеет как сильные стороны, так и недостатки. Однако экспертное сообщество в Европе считает его результаты достаточными для изменения практических подходов к лечению острого коронарного синдрома. Так, согласно рекомендациям Европейского кардиологического общества по лечению острого коронарного синдрома без стойких подъемов сегмента ST на ЭКГ, обновившихся в сентябре 2020 г., прасугрел предложено рассматривать как предпочтительный по отношению к тикагрелору в случаях, когда больной направляется на чрескожное коронарное вмешательство (класс рекомендации IIa, степень доказанности B).

Ключевые слова: острый коронарный синдром, острый коронарный синдром с подъемами сегмента ST, острый коронарный синдром без подъемов сегмента ST, чрескожное коронарное вмешательство, стентирование коронарных артерий, прасугрел, тикагрелор

Для цитирования: Явлов И.С. К вопросу о выборе блокатора P2Y₁₂-рецептора тромбоцитов при раннем инвазивном подходе к лечению острого коронарного синдрома у больных, не имеющих показаний к длительному использованию антикоагулянтов. *Атеротромбоз*. 2020;(2):66-74. doi: 10.21518/2307-1109-2020-2-66-74.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Regarding the choice of P2Y₁₂ platelet receptor blocker in the early invasive approach to acute coronary syndrome treatment in patients without indications for long-term anticoagulant use

Igor S. Yavelov, ORCID: 0000-0003-2816-1183, e-mail: yavelov@yahoo.com

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

Abstract

In case of early invasive approach to the treatment of acute coronary syndrome in patients without indications for long-term anticoagulants, double antithrombotic therapy is recommended - a combination of acetylsalicylic acid with one of the blockers of P2Y₁₂ platelet receptor (clopidogrel, prasugrel or ticagrelor). In this case, patients who do not have an excessively high risk of bleeding, there is evidence in favor of the choice of prasugrel or ticagrelor. Which of them is preferable in cases where in the first hours after hospitalization it is planned to perform coronary stenting is not fully clarified.

The drawbacks of the randomized open PRAGUE-18 study do not allow us to judge the comparative effectiveness and safety of prasugrel and ticagrelor in primary percutaneous coronary intervention.

The ISAR-REACT 5 study was relatively small and has its strengths as well as weaknesses. However, the European expert community considers the results to be sufficient to change the practical approaches to acute coronary syndrome treatment. Thus, according to the recommendations of the European Society of Cardiology for the treatment of acute coronary syndrome without stable ST segment elevations on ECG, which were updated in September 2020, prasugrel is proposed to be considered as a preferred treatment for ticagrelor in cases where the patient is directed to percutaneous coronary intervention (class IIa recommendation, degree of evidence B).

Keywords: acute coronary syndrome, acute coronary syndrome with ST segment elevations, acute coronary syndrome without ST segment elevations, percutaneous coronary intervention, coronary artery stenting, prasugrel, ticagrelor

For citation: Yavelov I.S. Regarding the choice of P2Y₁₂-platelet receptor blocker in the early invasive approach to acute coronary syndrome treatment in patients without indications for long-term anticoagulant use. *Aterotromboz = Atherothrombosis*. 2020;(2):66-74. (In Russ.) doi: 10.21518/2307-1109-2020-2-66-74.

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

ВВЕДЕНИЕ

Лечение острого коронарного синдрома (ОКС) начинают с использования сочетания трех анти-тромботических препаратов – антикоагулянта в достаточно высокой (лечебной) дозе, ацетилсалициловой кислоты (АСК) и одного из блокаторов P2Y₁₂-рецептора тромбоцитов (клопидогрела, прасугрела или тикагрелора) [1–3]. В последующем большинство больных, не нуждающихся в длительном использовании высоких доз антикоагулянтов, продолжают принимать сочетание АСК и выбранного в начале лечения блокатора P2Y₁₂-рецептора тромбоцитов, которое обычно продолжается как минимум 12 мес.

В данном сообщении будут рассмотрены современные представления о выборе блокатора рецепторов P2Y₁₂-тромбоцитов при раннем инвазивном подходе к лечению ОКС в случаях, когда нет показаний к длительному использованию антикоагулянтов. Возможности последующей индивидуализации состава и длительности двойной антитромбоцитарной терапии обсуждаться не будут.

ОБЩИЕ ПОДХОДЫ К РАННЕМУ ИНВАЗИВНОМУ ЛЕЧЕНИЮ ОКС

Наиболее эффективный способ лечения ОКС со стойкими подъемами сегмента ST на ЭКГ (ОКСпST) – скорейшее восстановление проходимости окклюзированной коронарной артерии с помощью чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) без других предварительных попыток реперфузионного лечения (т.н. первичное ЧКВ) [1]. Подобный подход предполагает срочное поголовное выполнение коронарной ангиографии (КАГ) с последующим стентированием как минимум инфаркт-связанного стеноза у большинства больных.

У больных с ОКС без стойкого подъема сегмента ST на ЭКГ (ОКСбпST) срочность КАГ зависит от первоначального суждения о риске неблагоприятного течения заболевания. Согласно рекомендациям Европейского кардиологического общества по лечению ОКСбпST, принятым в 2015 г., у больных с очень высоким риском неблагоприятного исхода КАГ было намерение выполнить коронарное стентирование в первые

2 ч после госпитализации, у больных с высоким риском – в первые 24 ч, с умеренно повышенным риском – в первые 72 ч после госпитализации [2]. В сентябре 2020 г. Европейское кардиологическое общество предложило планировать КАГ с намерением выполнить коронарное стентирование в первые 2 ч после госпитализации у больных с очень высоким и в первые 24 ч у больных с высоким риском неблагоприятного исхода, исключив более поздние сроки для рутинного выполнения КАГ [3]. При этом к группе очень высокого риска отнесены больные с острой сердечной недостаточностью (включая кардиогенный шок), рефрактерной/возобновляющейся болью в груди, несмотря на медикаментозное лечение, угрожающими жизни аритмиями, механическими осложнениями ИМ, депрессиями сегмента ST как минимум на 1 мм как минимум в 6 отведениях в сочетании с подъемами сегмента ST в отведениях aVR и/или V₁. К группе высокого риска – больные с установленным диагнозом «ИМ», новыми динамическими или, возможно, новыми стойкими смещениями ST/T (с симптомами или без клинических проявлений), после успешной реанимации при отсутствии подъемов сегмента ST или кардиогенного шока, с суммой баллов по шкале GRACE более 140.

СРОКИ НАЧАЛА ДВОЙНОЙ АНТИТРОМБОЦИТАРНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ РАННЕМ ИНВАЗИВНОМ ПОДХОДЕ К ЛЕЧЕНИЮ ОКС

Иногда при ОКСпСТ во время КАГ показаний для коронарного стентирования не выявляется. Так бывает, в частности, при спонтанном растворении внутрисосудистого тромба, возникшего из-за эрозии или разрыва гемодинамически незначимой атеросклеротической бляшки или патогенезе ишемии миокарда, отличным от прогрессирующего атеротромбоза. В редких случаях при кардиогенном шоке наилучшим способом реваскуляризации миокарда может оказаться операция коронарного шунтирования

(КШ) [4, 5]. Очевидно, что предсказать подобное развитие событий до диагностической КАГ не всегда возможно. Тем не менее, поскольку вероятность отказа от коронарного стентирования при ОКСпСТ достаточно мала, современными клиническими рекомендациями допускается начало двойной антитромботической терапии до диагностической КАГ, если диагноз не вызывает сомнений и возможность срочной операции КШ не рассматривается [1].

Вероятность столкнуться с патогенетическими вариантами ОКС, не связанными с прогрессирующим атеротромбозом, при ОКСбпСТ намного выше. Кроме того, у многих больных с клиническими проявлениями, похожими на ОКСбпСТ, при углубленном обследовании предварительный диагноз не подтверждается. У части больных с ОКСбпСТ после КАГ становится очевидным, что оптимальным способом реваскуляризации миокарда является операция КШ, которую могут запланировать в ближайшие несколько дней. Наконец, результаты рандомизированного плацебо-контролируемого исследования ACCOAST указывают на отсутствие пользы от добавления к АСК блокатора P2Y₁₂-рецептора тромбоцитов прасугрела до диагностической КАГ, если она будет выполнена вскоре после госпитализации (медиана времени после приема прасугрела/плацебо в этом исследовании составляла чуть более 4 ч) [6]. Единственным итогом такого подхода стало увеличение риска кровотечений. С учетом других накопленных фактов (включая результаты обсуждаемого ниже исследования ISAR-REACT 5) в обновленных рекомендациях Европейского кардиологического общества у больных с неизвестной коронарной анатомией при планируемом раннем инвазивном лечении ОКСбпСТ рутинное добавление с АСК блокатора P2Y₁₂-рецептора тромбоцитов до диагностической КАГ не рекомендуется (класс рекомендации III, степень доказанности A) [3]. При этом в исследовании ACCOAST начало применения прасугрела не приносило пользы и больным,

которым по результатам КАГ было выполнено коронарное стентирование, что ставит под сомнение его назначение вне ангиографической лаборатории, в т.ч. когда коронарная анатомия известна и в ближайшее время ожидается имплантации стента. Согласно обновленным рекомендациям Европейского кардиологического общества, добавление к АСК блокатора P2Y₁₂-рецептора тромбоцитов до коронарной ангиографии может рассматриваться только у больных, не имеющих высокого риска кровотечений, для которых не планируется ранняя инвазивная стратегия лечения ОКСбпСТ (класс рекомендации IIb, степень доказанности C) [3].

ВЫБОР БЛОКАТОРА P2Y₁₂-РЕЦЕПТОРА ТРОМБОЦИТОВ ПРИ РАННЕМ ИНВАЗИВНОМ ПОДХОДЕ К ЛЕЧЕНИЮ ОКС

Согласно результатам рандомизированного плацебо-контролируемого исследования PLATO, сочетание АСК с тикагрелором эффективнее сочетания АСК с клопидогрелом у больных с ОКСпСТ, у которых планируется первичное ЧКВ, а также больных с ОКСбпСТ с умеренным или высоким риском неблагоприятного исхода вне зависимости от стратегии лечения (ЧКВ, неинвазивное, несрочная операция КШ) [7]. При этом ожидается увеличение частоты кровотечений, не связанных с операцией КШ, а также некоторых других побочных эффектов (прежде всего одышки). Применение тикагрелора в исследовании PLATO можно было начать заранее, до диагностической КАГ. Кроме того, в рамках исследования PLATO продемонстрирована возможность перехода на тикагрелор у больных, получивших клопидогрел.

Согласно результатам рандомизированного плацебо-контролируемого исследования TRITON-TIMI 38, применение сочетание АСК с прасугрелом эффективнее сочетания АСК с клопидогрелом, но сопряжено с более высоким риском кровотечений [8]. При этом тикагрелор использовался только у больных с ОКСбпСТ,

подвергаемых коронарному стентированию (в основном – после диагностической КАГ, непосредственно перед или во время процедуры стентирования), и мог назначаться до КАГ только при планируемом первичном ЧКВ у больных с ОКСпСТ. В этом клиническом испытании прасугрел применялся у больных, до этого не получивших других блокаторов P2Y₁₂-рецептора тромбоцитов. Анализ результатов исследования TRITON-TIMI 38 показал, что у больных с инсультом в анамнезе в группе прасугрела отмечалось неприемлемо высокая частота кровотечений, и в дальнейшем инсульт, наряду с внутричерепным кровотечением в анамнезе, стал рассматриваться как противопоказание к применению прасугрела. Кроме того, из-за повышенного риска кровотечений прасугрел не приносил дополнительной пользы у больных в возрасте 75 лет и старше или с массой тела до 60 кг и в дальнейшем в подобных случаях для длительного применения стали рекомендовать уменьшенную дозу препарата – 5, а не 10 мг 1 раз в сутки [2, 3].

В соответствии с этими фактами при первичном ЧКВ у больных с ОКСпСТ экспертами Европейского кардиологического общества рекомендуется использовать прасугрел или тикагрелор, а применение клопидогрела ограничить случаями, когда эти блокаторы P2Y₁₂-рецептора тромбоцитов противопоказаны или недоступны (класс рекомендаций I, степень доказанности A) [1]. При ОКСбпСТ экспертами Европейского кардиологического общества тикагрелор рекомендуется использовать вне зависимости от первоначальной стратегии ведения больных (инвазивная или консервативная) (класс рекомендаций I, степень доказанности B) [3]. Прасугрел рекомендуется у больных, не получивших перед этим блокаторов P2Y₁₂-рецептора тромбоцитов, которые направляются на ЧКВ, причем у больных в возрасте 75 лет и старше или с массой тела ниже 60 кг рекомендуется уменьшение поддерживающей дозы с 10 до 5 мг 1 раз в сутки (класс рекомендации I, степень доказанности B).

Клопидогрел у больных, подвергаемых ЧКВ, предлагается использовать, только если прасугрел или тикагрелор недоступны, не переносятся или противопоказаны (класс рекомендаций I, степень доказанности C).

ПРЯМОЕ СОПОСТАВЛЕНИЕ ПРАСУГРЕЛА И ТИКАГРЕЛОРА ПРИ РАННЕМ ИНВАЗИВНОМ ПОДХОДЕ К ЛЕЧЕНИЮ ОКС

Исследование PRAGUE-18. Прямое сопоставление эффективности и безопасности сочетания АСК с прасугрелом или тикагрелором было проведено в небольшом рандомизированном открытом многоцентровом исследовании PRAGUE-18, выполненном в Чешской Республике [9, 10]. В него были включены 1230 больных с ОКСпСТ не старше 70 лет, с массой тела не ниже 60 кг, не получившие нагрузочных доз клопидогрела и подвергнутые первичному ЧКВ (в 99% случаев) со стентированием (96% всех ЧКВ). Как правило, прасугрел или тикагрелор добавляли к АСК до процедуры. В редких случаях, когда ЧКВ не проводилось, у больных, рандомизированных в группу прасугрела, переходили на прием клопидогрела.

При наблюдении в течение 12 мес. статистически значимых различий по эффективности и безопасности между группами не было. Вместе с тем следует учитывать, что это клиническое испытание было прекращено досрочно из-за выявленной при промежуточном статистическом анализе бесперспективности продемонстрировать ожидаемые различия (первоначально планировалось включить 2500 больных). Кроме того, после выписки 34,1% больных в группе прасугрела и 44,4% больных в группе тикагрелора перешли на клопидогрел (в основном по экономическим соображениям). Соответственно, исследование PRAGUE-18 не дает достаточной информации, чтобы сопоставить эффективность и безопасность прасугрела и тикагрелора в составе двойной

антитромбоцитарной терапии при первичном ЧКВ со стентированием у больных с ОКСпСТ.

Исследование ISAR-REACT 5. В рандомизированное открытое многоцентровое (21 лечебное учреждение в Германии, 2 на севере Италии) исследование ISAR-REACT 5 было включено 4018 больных с ОКС, для которых планировалось ранее инвазивное лечение заболевания [11]. Не включались больные с продолжающимися кровотечениями, имеющие показания к приему пероральных антикоагулянтов, с МНО > 1,5, с инсультом, транзиторной ишемической атакой или внутричерепным кровотечением в анамнезе, с внутричерепным новообразованием, мальформацией или аневризмой, с повышенным риском брадикардии (синдром слабости синусового узла, атриовентрикулярная блокада II–III степени, вызванная брадикардией потеря сознания в анамнезе), с почечной недостаточностью, требующей диализа, с умеренной или тяжелой дисфункцией печени, а также принимающие сильные ингибиторы СYP3A4, сильные индукторы СYP3A4, субстраты для СYP3A4 с узкими терапевтическими индексами.

В ходе исследования были воспроизведены реальная практика повседневного применения прасугрела или тикагрелора при раннем инвазивном подходе к лечению ОКС и современные рекомендации по их оптимальному использованию. Так, АСК догоспитально получили 35% больных, клопидогрел – только 5%. Соответственно, речь идет о начале двойной антитромбоцитарной терапии в стационаре и применении прасугрела у больных, до этого не получивших других блокаторов P2Y₁₂-рецептора тромбоцитов. В исследование могли включаться больные с ОКСпСТ, направляемые на первичное ЧКВ (41,1% от всех рандомизированных), и в этом случае первая доза прасугрела или тикагрелора принималась до КАГ. При ОКСбпСТ (инфаркт миокарда у 46,2%, нестабильная стенокардия – у 12,7% от всех рандомизированных) первая доза тикагрелора назначалась до диагностической КАГ

(медиана времени после рандомизации до приема первой дозы составляла 6 мин). У больных с ОКСбпСТ, рандомизированных в группу прасугрела, первую дозу препарата давали после диагностической КАГ в случаях, когда принималось решение выполнить коронарное стентирование (до проведения проводника через стеноз, медиана времени после рандомизации – 61 мин). Таким образом, очевидно, что в этом исследовании были изучены больные, которым диагностическая КАГ с намерением выполнить коронарное стентирование выполнялась в первые часы после госпитализации. Кроме того, поскольку рандомизация осуществлялась до диагностической КАГ, у части больных могло не оказаться показаний к коронарному стентированию. В итоге ЧКВ было выполнено у 84,1% больных (при этом в 90% случаев имплантировали стенты, выделяющее лекарство), операции КШ подверглись 2% больных.

Рандомизация осуществлялась методом конвертов, при этом для обеспечения лучшей сбалансированности групп, получавших прасугрел или тикагрелор, по различным факторам, способным повлиять на результаты лечения, была предусмотрена стратификация по типу ОКС, а также внутри каждого лечебного учреждения.

АСК при выписке получали 95% больных, ее доза в большинстве случаев не превышала 100 мг. Тикагрелор назначался в дозе 180 мг, затем по 90 мг 2 раза в сутки. Использование прасугрела начинали с дозы 60 мг, затем 10 мг 1 раз в сутки (у больных 75 лет и старше или с массой тела ниже 60 кг – 5 мг 1 раз в сутки). При выписке рандомизированные в группу тикагрелора получали его в 81,1% случаев, рандомизированные в группу прасугрела – в 80,7% случаев. В дальнейшем досрочное прекращение тикагрелора отмечено у 15,2% больных, прасугрела – у 12,5% ($p = 0,03$). Очевидно, это намного реже, чем в исследовании PRAGUE-18, и в целом может указывать на лучшую переносимость прасугрела или большую приверженность к однократному

приему препаратов. Примерно половина больных, досрочно прекративших прием прасугрела и тикагрелора, переходила на клопидогрел, а около 20% начали принимать пероральные антикоагулянты.

Первичная конечная точка, характеризующая эффективность, включала сумму случаев смерти, инфаркта миокарда и инсульта за 12 мес. Первичная конечная точка, характеризующая безопасность, – кровотечения 3, 4 или 5-го типов по классификации BARC. Контроль в 83% случаев осуществлялся по телефону. Конечные точки оценивались специалистами, не осведомленными о том, в какую из групп был рандомизирован данный больной.

Сумма случаев смерти, инфаркта миокарда и инсульта за 12 мес. в группе сочетания АСК с тикагрелором при анализе «по намерению лечить» оказалась выше, чем в группе сочетания АСК с прасугрелом (9,3% против 6,9%, относительный риск [ОР] 1,36 при 95% границах доверительного интервала [ДИ] 1,09–1,70; $p = 0,006$). При этом в группе тикагрелора отмечена тенденция к большему числу умерших, больных с развившимся инфарктом 1, 4а и 4б-типов, инфарктом миокарда со стойкими подъемами ST, а также тромбозом стента. При этом данные об исходах отсутствовали у 41 больного из группы тикагрелора и 49 больных из группы клопидогрела.

При учете суммы случаев смерти, инфаркта миокарда и инсульта за 12 мес. преимущество прасугрела распространялось на больных с ОКСпСТ, ОКСбпСТ (как с инфарктом миокарда, так и с нестабильной стенокардией) и касалось только подвергнутых ЧКВ (коронарному стентированию). В случаях, когда ЧКВ не проводилось или была выполнена операция КШ, заметных различий между группами не было.

Результат сопоставления групп прасугрела и тикагрелора не зависел от возраста, статуса курения, уровня креатинина и наличия кардиогенного шока. Вместе с тем преимущество

сочетания АСК с прасугрелом перед сочетанием АСК с тикагрелором по совокупной частоте неблагоприятных исходов, риску инфаркта миокарда и тромбоза стента отмечено только у больных без сахарного диабета, в то время как при сахарном диабете эти подходы оказались сопоставимы [12]. Причина такого различия не ясна, однако следует учитывать, что анализ подгрупп имеет существенные ограничения, среди которых недостаточное для надежного анализа число больных и отсутствие уверенности в сопоставимости групп по факторам, способным оказать влияние на результат. Соответственно, выяснить, является ли выявленная тенденция реально существующей закономерностью, можно будет только в будущем в рамках специально спланированных клинических исследований.

Существенных различий по частоте кровотечений 3, 4 или 5-го типов по классификации BARC между группами тикагрелора и прасугрела не было (подобный анализ традиционно проводится для больных, принявших хотя бы одну дозу исследуемых препаратов при учете событий во время их использования и в течение недели после прекращения приема). При этом очевидно, что в отличие от рандомизированных к приему сочетания АСК с тикагрелором часть больных в группе сочетания АСК с прасугрелом так и не начала его прием в случаях, когда при ОКСбпСТ после КАГ не оказалось показаний к коронарному стентированию.

В группе прасугрела 1099 (27,4%) больных были в возрасте 75 лет или старше, имели массу тела ниже 60 кг и, соответственно, получали уменьшенную дозу препарата (5 мг 1 раз в сутки) [13]. В этой подгруппе не отмечено существенных различий между рандомизированными к приему прасугрела и тикагрелора ни по эффективности, ни по безопасности. Иначе говоря, уменьшение дозы прасугрела у данной категории больных позволило обеспечить надлежащую безопасность при сохранении антитромботической эффективности. У больных

более молодого возраста и с большей массой тела при использовании тикагрелора в дозе 10 мг 1 раз в сутки отмечена более низкая частота суммы случаев смерти, инфаркта миокарда или инсульта за 12 мес. (ОР 0,65 в пользу прасугрела при 95% границах ДИ 0,48–0,88; $p = 0,006$) при сопоставимой частоте кровотечений.

В целом представляется, что с точки зрения медицины, основанной на доказанном, исследование ISAR-REACT 5 имеет как сильные стороны, так и недостатки. К сильным можно отнести независимость от спонсорства фармацевтических компаний (изучение поддержано грантом Центра сердечно-сосудистых исследований Германии и Немецкого центра сердца в Мюнхене), наличие рандомизации со стратификацией типу ОКС, соответствие современным подходам к раннему инвазивному лечению ОКС. С другой стороны, оно представляется недостаточно крупным для надежного сопоставления двух эффективных вмешательств, выполнено в Германии и на севере Италии, открытое, наблюдение осуществлялось в основном по телефону, итоговый результат противоречил первоначальной гипотезе о превосходстве тикагрелора. Также есть другие неожиданные и труднообъяснимые пока результаты: выраженное преимущество по эффективности при равной частоте кровотечений, итоги изучения у больных с сахарным диабетом и без него. Кроме того, следует учитывать, что в исследовании ISAR-REACT 5 подходы к назначению прасугрела и тикагрелора не совпадали и сопоставлялась эффективность и безопасность не двух лекарственных средств, а двух стратегий к применению различных ингибиторов P2Y₁₂-рецептора тромбоцитов.

Соответственно, при обсуждении значимости исследования ISAR-REACT 5 мнения разделились. Так, часть специалистов не сочла имеющиеся недостатки критическими и в целом признала практическую ценность его результатов [14–16], в то время как другие указывают на недостаточную убедительность полученных данных [17, 18].

Итогом дискуссии в Европе стало появление в сентябре 2020 г. в обновленной версии рекомендаций Европейского кардиологического общества указания на то, что «prasugrel следует рассматривать как предпочтительный по отношению к тикагрелору у больных с ОКСбпСТ, которые направляются на ЧКВ» (класс рекомендации IIa, степень доказанности B) [3].

В целом, как видится, основные итоги исследования ISAR-REACT 5 можно сформулировать таким образом:

Исследование ISAR-REACT 5 продемонстрировало превосходство prasugrela над тикагрелором при запланированной тактике раннего инвазивного лечения ОКС (когда КАГ выполняется в первые часы после госпитализации) без увеличения частоты кровотечений.

Исследование ISAR-REACT 5 имеет ограничения. Тем не менее до получения новых данных prasugrel представляется препаратом выбора при коронарном стентировании в ранние сроки ОКС.

При раннем инвазивном лечении ОКС без подъема сегмента ST преимущество prasugrela продемонстрировано при его добавлении к АСК на ангиографическом столе, после принятия решения выполнить коронарное стентирование, что свидетельствует против необходимости начала двойной антиагрегантной терапии у этой категории больных заранее, до диагностической КАГ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Накопленные факты и современные клинические рекомендации указывают, что при раннем

инвазивном подходе к лечению ОКС в добавление к АСК у больных, не имеющих чрезмерного риска тяжелых кровотечений и других противопоказаний, следует использовать один из сильных ингибиторов P2Y₁₂-рецептора тромбоцитов с наиболее предсказуемым индивидуальным ответом на использование стандартных доз (prasugrel или тикагрелор). При этом prasugrel может использоваться только в случаях, когда выполняется коронарное стентирование, и в данной клинической ситуации есть свидетельство, что он предпочтительнее тикагрелора.

Накопленные факты свидетельствуют, что, если коронарная ангиография будет выполнена в ближайшие часы после госпитализации, до получения ее результата от начала использования ингибитора P2Y₁₂-рецептора тромбоцитов стоит воздержаться. Если по итогам коронарной ангиографии будет решено выполнить чрескожное коронарное вмешательство, до начала процедуры необходимо дать нагрузочную дозу ингибитора P2Y₁₂-рецептора тромбоцитов, предпочтительно prasugrela или тикагрелора. Вопрос о том, при какой задержке до коронарной ангиографии у больных с ОКСбпСТ может быть оправданным предварительное начало двойной антитромбоцитарной терапии, остается открытым.

Поступила / Received 03.11.2020

Поступила после рецензирования / Revised 17.11.2020

Принята в печать / Accepted 17.11.2020

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Ibanez B., James S., Agewall S., Antunes M.J., Bucciarelli-Ducci C., Bueno H., Caforio A.L.P. et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2018;39(2):119–177. doi: 10.1093/eurheartj/ehx393.
- Roffi M., Patrono C., Collet J.P., Mueller C., Valgimigli M., Andreotti F. 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). *Eur Heart J*. 2016;37(3):267–315. doi: 10.1093/eurheartj/ehv320.
3. Collet J.P., Thiele H., Barbato E., Barthélémy O., Bauersachs J., Bhatt D.L. et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2020;ehaa575. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa575.
 4. Thiele H., Akin I., Sandri M., Fuernau G., de Waha S., Meyer-Saraei R. et al. PCI strategies in patients with acute myocardial infarction and cardiogenic shock. *N Engl J Med*. 2017;377(25):2419–2432. doi: 10.1056/NEJMoa1710261.
 5. Thiele H., Akin I., Sandri M., de Waha-Thiele S., Meyer-Saraei R., Fuernau G. et al. One-year outcomes after PCI strategies in cardiogenic shock. *N Engl J Med*. 2018;379(18):1699–1710. doi: 10.1056/NEJMoa1808788.
 6. Montalescot G., Bolognese L., Dudek D., Goldstein P., Hamm C., Tanguay J.F. et al. Pretreatment with prasugrel in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2013;369(11):999–1010. doi: 10.1056/NEJMoa1308075.
 7. Wallentin L., Becker R.C., Budaj A., Cannon C.P., Emanuelsson H., Held C. et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;361(11):1045–1057. doi: 10.1056/NEJMoa0904327.
 8. Wiviott S.D., Braunwald E., McCabe C.H., Montalescot G., Ruzyllo W., Gottlieb S. et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007;357(20):2001–2015. doi: 10.1056/NEJMoa0706482.
 9. Motovska Z., Hlinomaz O., Miklik R., Hromadka M., Varvarovsky I., Dusek J. et al. Prasugrel versus ticagrelor in patients with acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention: multicenter randomized PRAGUE-18 Study. *Circulation*. 2016;134(21):1603–1612. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024823.
 10. Motovska Z., Hlinomaz O., Kala P., Hromadka M., Knot J., Varvarovsky I. et al. 1-Year Outcomes of Patients Undergoing Primary Angioplasty for Myocardial Infarction Treated With Prasugrel Versus Ticagrelor. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(4):371–381. doi: 10.1016/j.jacc.2017.11.008.
 11. Schüpke S., Neumann F.J., Menichelli M., Mayer K., Bernlochner I., Wöhrle J. et al. Ticagrelor or prasugrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2019;381(16):1524–1534. doi: 10.1056/NEJMoa1908973.
 12. Ndrepepa G., Kastrati A., Menichelli M., Neumann F.J., Wöhrle J., Bernlochner I. et al. Ticagrelor or Prasugrel in Patients With Acute Coronary Syndromes and Diabetes Mellitus. *JACC Cardiovasc Interv*. 2020;13(19):2238–2247. doi: 10.1016/j.jcin.2020.07.032.
 13. Menichelli M., Neumann F.J., Ndrepepa G., Mayer K., Wöhrle J., Bernlochner I. et al. Age- and Weight-Adapted Dose of Prasugrel Versus Standard Dose of Ticagrelor in Patients With Acute Coronary Syndromes: Results From a Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2020;173(6):436–444. doi: 10.7326/M20-1806.
 14. Sulzgruber P., Niessner A. Prasugrel vs. ticagrelor after acute coronary syndrome: a critical appraisal of the ISAR-REACT 5 trial. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2020;6(5):273–274. doi: 10.1093/ehjcvp/pvz077.
 15. Jneid H. Ticagrelor or Prasugrel in Acute Coronary Syndromes – The Winner Takes It All? *N Engl J Med*. 2019;381(16):1582–1584. doi: 10.1056/NEJMe1911207.
 16. Banning A.P., Crea F., Lüscher T.F. The year in cardiology: acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020;41(7):821–832. doi: 10.1093/eurheartj/ehz942.
 17. Kubica J., Jaguszewski M. ISAR-REACT 5 – What have we learned? *Cardiol J*. 2019;26(5):427–428. doi: 10.5603/CJ.a2019.0090.
 18. Bittl J.A., Yong C.M., Sharma G. When to Believe Unexpected Results for Ticagrelor or Prasugrel. Never Rarely Sometimes Always. *JACC Cardiovasc Interv*. 2020;13(19):2248–2250. doi: 10.1016/j.jcin.2020.08.012.

Информация об авторе:

Явелов Игорь Семенович, д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела клинической кардиологии, Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины; 101000, Россия, Москва, Петроверигский пер., д. 10; e-mail: yavelov@yahoo.com

Information about the author:

Igor S. Yavelov, Dr. of Sci. (Med.), Leading Researcher, Department of Clinical Cardiology and Molecular Genetics, National Medical Research Center for Preventive Medicine; 10, Petroverigskiy Lane, Moscow, 101990, Russia; e-mail: yavelov@yahoo.com

ФАРМАКОТЕРАПИЯ ОКС/ЧКВ С ПОЗИЦИИ АНТИАГРЕГАНТА 1-Й ЛИНИИ¹



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



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



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

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ*

Состав¹ Прасугрел гидрохлорид 5,49/10,98 мг, соответствует прасугрелу (основанию) 5,00/10,00 мг. **Показания к применению¹** Для предупреждения тромботических осложнений у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС), которым проводится перекoronарное вмешательство (ЧКВ); пациентам с нестабильной стенокардией (НС) или инфарктом миокарда (ИМ); без подъема сегмента ST (ИМ/НСТ), которым проводится ЧКВ. Пациентам с ИМ с подъемом сегмента ST (ИМ/СТ), которым проводится первичное или отложенное ЧКВ. Для предупреждения тромбоза стента при ОКС. **Способ применения и дозы¹** Внутрь, независимо от приема пищи. Недостаточное помать таблетку перед приемом. Прием начинают с приема однократной нагрузочной дозы 60 мг. Далее принимают ежедневную поддерживающую дозу 10 мг. Пациенты с ИМ/ИМ/СТ, которым проводится коронарная ангиография в течение 48 часов после госпитализации, должны принимать нагрузочную дозу только во время ЧКВ. Пациенты, принимающие прасугрел, также должны ежедневно принимать ацетилсалициловую кислоту (75–325 мг). У пациентов с ОКС, которым было проведено ЧКВ, преждевременное прекращение терапии любым антиагрегантом, включая Эффидент[®], может привести к повышенному риску тромбоза, ИМ или смерти вследствие основного заболевания. Рекомендуется лечение продолжительностью до 12 месяцев, если не возникнут показания для отмены препарата. Пациенты с массой тела < 60 кг, прием начинают с однократной нагрузочной дозы 60 мг. Далее принимают ежедневную поддерживающую дозу 5 мг. Поддерживающая доза 10 мг не рекомендуется. Пациенты в возрасте ≥ 75 лет: применение лекарственного препарата Эффидент[®], как правило, не рекомендуется, если лечение считается необходимым, то прием начинают с однократной нагрузочной дозы 60 мг, далее назначается ежедневная поддерживающая доза 5 мг. Пациенты с почечной недостаточностью: коррекции дозы не требуется. Пациенты с печеночной недостаточностью: для пациентов с умеренной печеночной недостаточностью коррекция дозы не требуется (класс А и В по шкале Чайлда — Пью). Дети и подростки не рекомендуются, так как данные об эффективности и безопасности недостаточны. **Противопоказания¹** Установленная повышенная чувствительность к прасугрелу или к любому компоненту, входящему в состав препарата; состояния с повышенным риском кровотечения (патологические кровотечения, например, при петлической глазе), транзиторная ишемическая атака или инсульт в анамнезе; тяжелая печеночная недостаточность (класс С по шкале Чайлда — Пью); дефицит факторы, непереносимость факторы, глюкоза-галактозная мальабсорбция; период грудного вскармливания; возраст до 18 лет; планируемое срочное аорто-коронарное шунтирование (АКШ), в связи с тем, что это связано с более высоким риском послеоперационного кровотечения. При проведении планового АКШ рекомендуется предшествующая (за 7 дней до планируемой операции) отмена препарата. **Общие указания¹** Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП) может возникнуть менее чем через 2 недели после начала приема препарата ТПТ — серьезное заболевание, которое может привести к летальному исходу и требует срочного лечения, включая плазмаферез. ТПТ характеризуется тромбоцитопенией с геморрагическим синдромом, неврологическими нарушениями, нарушением функции почек и лихорадкой. Хирургические вмешательства. Пациентам рекомендуется сообщать врачам, в том числе стоматологам, о применении прасугрелу при планировании хирургических вмешательств или назначении новых лекарственных препаратов. Увеличение частоты кровотечений в 3 раза и их тяжести может наблюдаться у пациентов с АКШ в течение 7 дней после отмены прасугрела. Риск кровотечения. У пациентов с ИМ/ИПТ, принимающих нагрузочную дозу прасугрела в среднем за 4 часа перед диагностической коронарной ангиографией, увеличивается риск больших и малых кровотечений по сравнению с пациентами, принимающими нагрузочную дозу прасугрела во время ЧКВ. Пациентам следует предупреждать о возможном увеличении времени кровотечения на фоне приема прасугрела (в комбинации с АСК) и о необходимости информировать врача о любых возникших кровотечениях. Гиперчувствительность, включая ангионевротический отек: сообщалось о случаях у пациентов, принимающих прасугрел, в том числе у пациентов с реакцией гиперчувствительности с другим тиронидирином в анамнезе. Лактоза. Пациентам с редкими наследственными проблемами непереносимости галактозы, дефицитом лактазы, глюкозо-галактозной мальабсорбцией принимать препарат не следует. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами¹** Выявлены с особой осторожностью в связи с возможностью увеличения риска кровотечения. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП): в связи с возможностью увеличения риска кровотечения применение прасугрела на фоне постоянной терапии НПВП (включая ингибиторы ЦОГ-2) должно проводиться с особой осторожностью. Лекарственные средства, метаболизирующиеся изоферментом CYP2B6: прасугрел — особый ингибитор изофермента CYP2B6. У здоровых субъектов прасугрел на 23% снижает эффект гидроксипроуролина — метаболита бупропиона, образованного изоферментом CYP2B6. Такой эффект может быть клинически выраженным, только когда прасугрел применяется совместно с препаратами, имеющими узкое терапевтическое окно

и метаболизирующимися исключительно изоферментом CYP2B6 (например, циклофосфамид или эфавиренз). Другие виды сочетанного применения препаратов: можно одновременно применять с препаратами, метаболизируемыми изоферментом цитохрома P450, включая статины, или с препаратами, являющимися индукторами или ингибиторами изоферментами цитохрома P450. Также можно одновременно применять с АСК, гепарином, дигоксинном и препаратами, повышающими pH желудочного сока, включая ингибиторы протонной помпы и блокаторы H₂-истинных рецепторов. **Беременность¹ и период грудного вскармливания¹** Неизвестно, выделяется ли прасугрел с грудным молоком. В период грудного вскармливания применение препарата не рекомендуется. Прасугрел может назначаться во время беременности, только если потенциальная польза для матери оправдывает потенциальный риск для плода. **Внимание на способность управлять автомобилем и выполнять работу, требующую высокой скорости психических и физических реакций¹** Не установлено. **Побочное действие¹** Побочные эффекты, вызванные в ходе клинических исследований (при лечении ОКС). Кровотечения, не связанные с АКШ: «большие» кровотечения по классификации TIMI (угрожающие жизни, в том числе: фатальные; клинически выраженные внутричерепные кровотечения; требующие интубирующих препаратов; требующие хирургического вмешательства; требующие переливания крови (≥ 4 единицы)); «малые» кровотечения по TIMI. Кровотечения, связанные с АКШ: «малые» кровотечения по классификации TIMI, «большие» кровотечения по классификации TIMI (фатальные, повторная операция, переливание ≥5 единиц крови, кровоизлияние в мозг). Побочные реакции геморагического характера. Часто: гематома, носовое кровотечение, желудочно-кишечное кровотечение, экхимозы, гематурия, гематома в месте пункции сосуда, кровотечение в месте пункции, ушиб. Нечасто: внутриглазное кровоизлияние, кровоизлияние, ректальное кровотечение, кровотечение из десны, кровавый стул (гематокезис), забрюшинное кровотечение, подкожная гематома, кровотечение после проведения процедуры. Нежелательные реакции не геморагического характера. Часто: анемия, кожная сыпь. Редко: тромбоцитопения. При использовании стандартных режимов дозирования прасугрела пациенты, перенесшие ранее инсульт или транзиторную ишемическую атаку, имеют больший риск развития инсульта или ТИА, чем пациенты с отсутствием этих заболеваний в анамнезе. Нежелательные реакции, выявленные методом сбора спонтанных сообщений. Редко: реакция гиперчувствительности, включая ангионевротический отек. Очень редко: тромбоцитопеническая пурпура. **Передозировка¹** Фармакологические свойства¹ Антиагрегантное средство; является антагонистом рецепторов класса P2Y₁₂ к аденозиндифосфату и ингибирует активацию и агрегацию тромбоцитов. **Форма выпуска¹** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг.

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

Номер регистрационного удостоверения: ЛП-000675.

* Для получения полной информации, пожалуйста, обратитесь к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.
** Исследование Тритон-Тими 38.

АКШ — аорто-коронарное шунтирование, ВКТ — вторичные конечные точки (важнейшая/важнейшая) тромбоз стента, смерть от сердечно-сосудистой причины, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт, экстренная реваскуляризация коронарных сосудов в течение 30 дней или повторная госпитализация по причине коронарной ишемической болезни. ОКС — острый коронарный синдром, ИМ — первичные конечные точки (нефатальный инфаркт, нефатальный инсульт, смерть от сердечно-сосудистой причины). ЧКВ — коронарное коронарное вмешательство.



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



Антитромботическая терапия хронической ишемической болезни сердца: как обеспечить баланс риска и пользы у различных категорий больных?

Н.Б. Перепеч, ORCID: 0000-0003-4057-5813, e-mail: nikita_perepech@mail.ru

Санкт-Петербургский государственный университет; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9

Резюме

Обзор посвящен современным рекомендациям по применению лекарственных средств, влияющих на гемостаз, в лечении больных с хронической ишемической болезнью сердца (ИБС). Показано важное влияние негативных исходов ИБС на смертность от болезней системы кровообращения в Российской Федерации. Обсуждены результаты наиболее значимых рандомизированных клинических исследований, в которых оценивались эффективность и безопасность различных вариантов антитромботической терапии у пациентов с различными клиническими проявлениями ИБС, а также методические приемы индивидуальной оценки ишемического и геморрагического рисков. Теоретически обосновано применение антикоагулянтов в комбинации с антитромбоцитарными препаратами для снижения риска атеротромботических осложнений в фазе стабильного течения ИБС. Подробно рассмотрены результаты исследования COMPASS, в котором доказано положительное влияние добавления ривароксабана в малой дозе к ацетилсалициловой кислоте на риск сердечно-сосудистых событий, кардиоваскулярной смерти и смерти от всех причин у больных хронической ИБС с сохраненным синусовым ритмом. Обсуждены способы определения оптимальной продолжительности двойной антитромбоцитарной терапии у пациентов с ИБС после процедуры чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) с учетом индивидуальных значений ишемического и геморрагического рисков. Представлены схемы длительной антитромботической терапии для пациентов с хронической ИБС и фибрилляцией предсердий (ФП), не подвергавшихся ЧКВ, и современные рекомендации по выбору оптимальной схемы антитромботической терапии у пациентов с ФП, подвергавшихся ЧКВ в зависимости от риска тромбоза стента и риска кровотечений. Обоснована целесообразность широкого применения в повседневной практике активной дифференцированной антитромботической терапии, что при условии адекватной оценки ишемического и геморрагического рисков создает реальную перспективу снижения смертности от ИБС и болезней системы кровообращения в целом.

Ключевые слова: хроническая ишемическая болезнь сердца, фибрилляция предсердий, прогноз, антитромботическая терапия, ишемический и геморрагический риски, эффективность, безопасность, терапия

Для цитирования: Перепеч Н.Б. Антитромботическая терапия хронической ишемической болезни сердца: как обеспечить баланс риска и пользы у различных категорий больных? *Атеротромбоз*. 2020;(2):76-94. doi: 10.21518/2307-1109-2020-2-76-94 .

Конфликт интересов: публикация подготовлена при поддержке АО «Байер», это никак не повлияло на мнение автора.

Antithrombotic therapy for chronic ischemic heart disease: how to balance risk and benefit in different categories of patients?

Nikita B. Perepech, ORCID: 0000-0003-4057-5813, e-mail: nikita_perepech@mail.ru

St Petersburg University; 7–9, Universitetskaya Emb., St Petersburg, 199034, Russia

Abstract

The review focuses on current guidelines for the use of medications that affect hemostasis in the treatment of patients with chronic ischemic heart disease (IHD). The review shows the important impact of negative outcomes of IHD on mortality from cardiovascular system diseases in the Russian Federation. The results of the most significant randomised clinical trials, which assessed the efficacy and safety of various antithrombotic therapy options in patients with various clinical manifestations of IHD, as well as methodological methods for individual assessment of ischemic and hemorrhagic risks, were discussed. Theoretically, the use of anticoagulants in combination with antiplatelet drugs to reduce the risk of atherothrombotic complications in the phase of the stable course of the IHD is justified. The results of the COMPASS study, which proved the positive effect of low-dose addition of rivaroxaban to acetylsalicylic acid on the risk of cardiovascular events, cardiovascular death and death from all causes in patients with chronic IHD with maintained

sinus rhythm, are reviewed in detail. Discussions were held on how to determine the optimal duration of double antithrombotic therapy in patients with IHD after percutaneous coronary intervention (PCI), taking into account individual values of ischemic and hemorrhagic risks. Long-term antithrombotic therapy schemes for patients with chronic IHD and atrial fibrillation (AF) that have not been exposed to PCI are presented, as well as current recommendations on how to choose the best antithrombotic therapy scheme for patients with IHD that have been exposed to PCI depending on the risk of stent thrombosis and the risk of bleeding. It has been substantiated that active differentiated antithrombotic therapy should be widely used in everyday practice, which, provided that ischemic and hemorrhagic risks are adequately assessed, creates a real prospect of reducing mortality from IHD and circulatory system diseases in general.

Keywords: chronic ischemic heart disease, atrial fibrillation, prognosis, antithrombotic therapy, ischemic and hemorrhagic risks, efficiency, safety, therapy

For citation: Perepech N.B. Antithrombotic therapy for chronic ischemic heart disease: how to balance risk and benefit in different categories of patients? *Aterotromboz = Atherothrombosis*. 2020;(2):76-94. (In Russ.) doi: 10.21518/2307-1109-2020-2-76-94

Conflict of interest: the article was prepared with the support of Bayer JSC, it has not affected the authors' opinion.

ВВЕДЕНИЕ

В современной России каждая вторая смерть от болезней системы кровообращения обусловлена ишемической болезнью сердца (ИБС), поэтому снижение риска развития фатальных осложнений ИБС является важнейшим условием сокращения сердечно-сосудистой смертности в целом. По данным регистра CLARIFY [1], у жителей Российской Федерации, страдающих хронической ИБС, по сравнению с пациентами, проживающими в других странах, чаще отмечается неблагоприятный семейный анамнез в виде раннего проявления сердечно-сосудистых заболеваний, чаще диагностируются артериальная гипертензия и заболевание периферических артерий (ЗПА), у большей части пациентов имеются указания на перенесенный инфаркт миокарда (ИМ) и госпитализации по поводу хронической сердечной недостаточности. В российской популяции больных хронической ИБС в четыре раза чаще отмечается стенокардия, а чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ) выполняются в два раза реже, чем в популяции больных других стран. Исходя из этого можно заключить, что житель современной России, страдающий ИБС, имеет более неблагоприятный прогноз, чем пациент с аналогичным диагнозом, живущий за пределами Российской Федерации.

Важным направлением компенсации факторов, оказывающих негативное влияние

на прогноз пациента с хронической ИБС, является активная, основанная на доказательствах фармакотерапия. Среди лекарственных препаратов, применяемых с целью предотвращения сердечно-сосудистых событий, ведущую позицию занимают средства, влияющие на систему свертывания крови. Поскольку их применение сопряжено с угрозой кровотечения, при назначении антитромботической терапии необходимо тщательно взвесить возможную выгоду и вред лекарственного воздействия, используя методические приемы, позволяющие сопоставить ишемический и геморрагический риски у конкретного пациента с учетом его индивидуальных особенностей. В рекомендациях Европейского общества кардиологов (ЕОК) по оказанию медицинской помощи больным с хроническими коронарными синдромами 2019 г. [2] дифференцированы четыре клинические группы больных, для каждой из которых предложен оптимальный вариант антитромботической терапии.

ПАЦИЕНТЫ С СИНУСОВЫМ РИТМОМ, НЕ ПОДВЕРГАВШИЕСЯ ЧРЕСКОЖНОМУ КОРОНАРНОМУ ВМЕШАТЕЛЬСТВУ

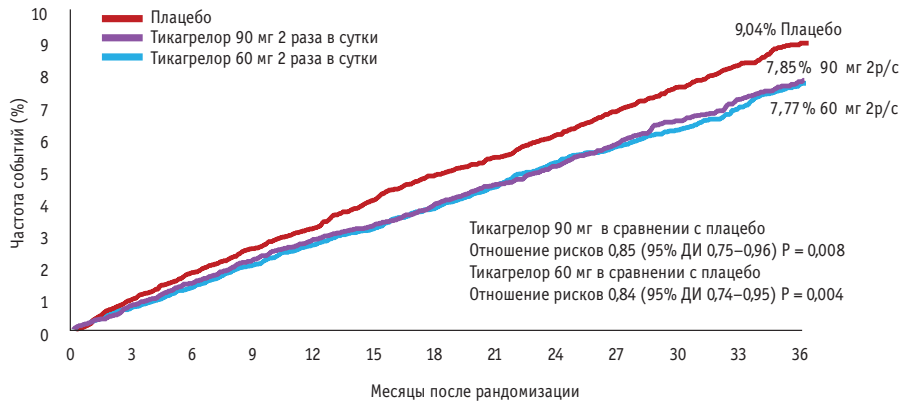
Эксперты ЕОК рассматривают применение аспирина в низкой дозе как обязательное у пациентов, перенесших ИМ или реваскуляризацию (класс рекомендаций I, уровень доказанности A). При непереносимости

аспирина рекомендуется применение клопидогрела (класс рекомендаций I, уровень доказанности B). У пациентов, не переносивших ИМ или реваскуляризацию, но имеющих подтверждения ИБС, полученные с помощью визуализирующих методов, применение аспирина считается не обязательным, но возможным (класс рекомендаций IIb, уровень доказанности C). Добавление второго антитромботического средства к аспирину для долговременной вторичной профилактики следует рассмотреть у пациентов высокого риска ишемических событий без высокого риска кровотечений (класс рекомендаций IIa, уровень доказанности A), и можно рассмотреть у пациентов с умеренным риском ишемических событий без высокого геморрагического риска (класс рекомендаций IIb, уровень доказанности A).

Признаком высокого ишемического риска считается многососудистое поражение коронарных артерий в сочетании с сахарным диабетом, требующее медикаментозной терапии, перенесенным ИМ, ЗПА или хронической болезнью почек (ХБП) со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) 15–59 мл/мин/1,73 м². Каждый из перечисленных критериев по отдельности рассматривается как признак умеренного ишемического риска. К критериям высокого геморрагического риска относятся: предшествующее внутримозговое кровоизлияние или ишемический инсульт, другая патология в полости черепа в анамнезе, недавнее желудочно-кишечное кровотечение или анемия на фоне возможного желудочно-кишечного кровотечения, другая патология желудочно-кишечного тракта с повышенным риском кровотечения, печеночная недостаточность, геморрагический диатез или коагулопатия, экстремально пожилой возраст, ХБП, требующая проведения диализной терапии или СКФ менее 15 мл/мин/1,73 м². В дополнение к аспирину эксперты рекомендуют назначать какой-либо из следующих

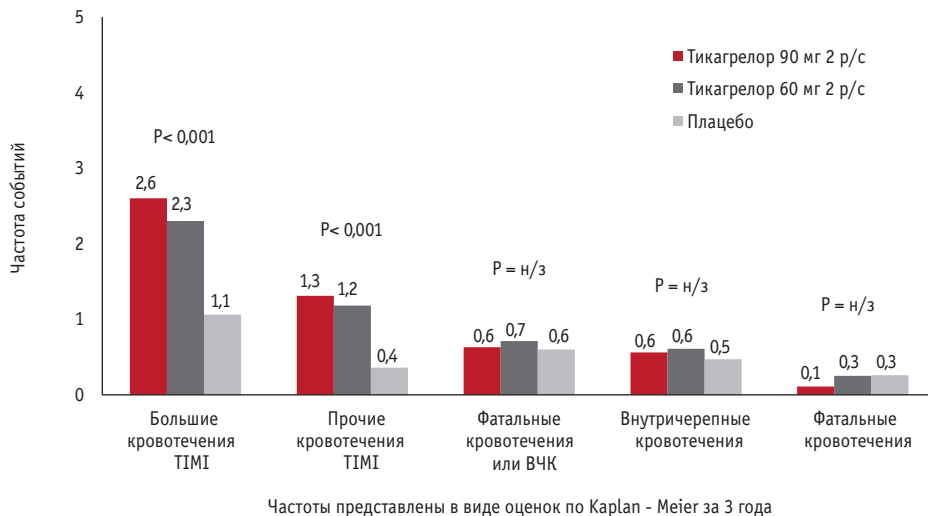
препаратов: клопидогрел, тикагрелор, прасугрел, ривароксабан.

Двойная антитромбоцитарная терапия (ДАТТ) в виде комбинации аспирина с блокатором P2Y₁₂-рецепторов применяется для вторичной профилактики ИБС у пациентов, перенесших острый коронарный синдром (ОКС), в течение 12 мес. после его развития при отсутствии высокого риска кровотечения. У пациентов с высоким ишемическим риском, хорошо переносящих ДАТТ, допускается ее продолжение и по истечении одного года после развития ИМ [3, 4]. Данное положение рекомендаций ЕОК по оказанию медицинской помощи больным ИМ с подъемом и без подъема и сегмента ST основывается на результатах крупного исследования PEGASUS TIMI 54 [5]. В этом исследовании было показано, что у больных, перенесших ИМ за один год и более до рандомизации, применение комбинации аспирина и тикагрелора, по сравнению с применением только аспирина, обеспечивает достоверное снижение риска событий первичной комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, ИМ, инсульт): с 9,04% в группе монотерапии аспирином до 7,85% в группе комбинированной терапии с дозой тикагрелора 90 мг 2 раза в сутки (ОР 0,75; 95% ДИ 0,75–0,96; $p = 0,008$) и до 7,77% в группе комбинированной терапии с дозой тикагрелора 60 мг два раза в сутки (ОР 0,74; 95% ДИ 0,74–0,95; $p = 0,004$) (рис. 1). Вместе с тем ДАТТ сопровождается значимым увеличением частоты больших и прочих кровотечений по классификации TIMI (рис. 2). Сопоставление частоты сердечно-сосудистых событий и больших кровотечений у больных сравниваемых групп позволило прийти к заключению о целесообразности применения комбинации аспирина и тикагрелора в дозе 60 мг 2 раза в сутки спустя один год после развития ИМ у пациентов с высоким риском атеротромбоза и низким риском геморрагических осложнений (рис. 3). Дополнительный анализ результатов исследования PEGASUS-TIMI 54

РИСУНОК 1. Исследование PEGASUS-TIMI 54: первичная конечная точка (сердечно-сосудистая смерть, ИМ, инсульт) [5]**FIGURE 1. PEGASUS-TIMI 54 Survey: primary endpoint (cardiovascular death, MI, stroke) [5]**

Количество пациентов, подвергающихся риску

Плацебо	7067	6979	6892	6823	6761	6681	6508	6236	5876	5157	4343	3360	2028
90 мг 2 р/с	7050	6973	6899	6827	6769	6719	6550	6272	5921	5243	4401	3368	2038
60 мг 2 р/с	7045	6969	6905	6842	6784	6733	6557	6270	5904	5222	4424	3392	2055

РИСУНОК 2. Исследование PEGASUS-TIMI 54: частота кровотечений [5]**FIGURE 2. PEGASUS-TIMI 54 study: bleeding rate [5]**

показал, что комбинация тикагрелора и аспирина положительно влияла на прогноз главным образом в случаях, когда она назначалась непосредственно после завершения ДАТТ, проводившейся в течение 12 мес. по поводу ОКС, или после небольшого (до 30 сут.) перерыва. Если состояние пациента оставалось стабильным в течение года после завершения ДАТТ на фоне монотерапии аспирином, то назначение тикагрелора, т.е. возобновление ДАТТ, не приносило дополнительной пользы (рис. 4) [6].

Применение двух антитромбоцитарных препаратов с разными механизмами действия для улучшения прогноза больных с хронической ИБС, которые не переносили в ближайшем прошлом ИМ и не подвергались ЧКВ, в выполненных исследованиях не обеспечивало более надежного предотвращения атеротромботических событий по сравнению с применением только аспирина. Так, в исследовании CHARISMA [7] у пациентов с хронической ИБС терапия комбинацией клопидогрела и аспирина по сравнению с однокомпонентным лечением не приводила к улучшению прогноза, но сопровождалась увеличением числа кровотечений. Лишь у больных с документированными атеротромботическими осложнениями в анамнезе ДАТТ приносила некоторую дополнительную пользу [8]. В исследовании TRA2P-TIMI 50 [9] изучался эффект присоединения к стандартной терапии аспирином ингибитора PAR-1-рецепторов ворапаксара у пациентов с атеросклерозом периферических артерий, ИМ или ишемическим инсультом в анамнезе. Усиление антитромбоцитарной терапии приводило к уменьшению частоты событий комбинированной первичной конечной точки (смерть от сердечно-сосудистых причин, ИМ или инсульт), но не влияло на сердечно-сосудистую и общую смертность, сопровождаясь достоверным увеличением частоты кровотечений, в т.ч. внутричерепных (1,0% против 0,5%, $p < 0,001$).

Насколько оправданно применение антикоагулянтов при стабильном течении ИБС? Тромбин играет чрезвычайно важную роль в процессе внутрисосудистого тромбообразования, т.к., во-первых, способствует трансформации фибриногена в фибрин, а во-вторых, вызывает активацию тромбоцитов, т.е. воздействует на два основных механизма формирования артериального тромба. Антикоагулянты ослабляют эффекты тромбина либо путем его прямой ингибиции (ксимелатран, дабигатран), либо за счет подавления образования в печени витамин-К-зависимых факторов свертывания крови (антагонисты витамина К), либо вследствие селективной ингибиции Ха-фактора свертывания крови (ривароксабан, апиксабан, эдоксабан, бетриксабан). Вместе с тем очевидно, что добавление антикоагулянта к базовой антитромбоцитарной терапии неизбежно приведет к увеличению геморрагического риска. Сочетанное применение лекарственных препаратов, влияющих на клеточные и гуморальные звенья гемостаза, можно считать целесообразным только при условии значимого преобладания снижения ишемического риска по сравнению с повышением риска кровотечения.

Многочисленные рандомизированные исследования II и III фазы показали, что применение большинства антикоагулянтов в течение длительного времени с целью вторичной профилактики ИБС у пациентов, перенесших ОКС, неприемлемо в связи с тем, что их способность предотвращать сердечно-сосудистые события значительно уступает возрастанью геморрагического риска. Единственным оральным антикоагулянтом (ОАК), рекомендованным экспертами для длительного применения у больных, перенесших ОКС, является ривароксабан. Доказательства эффективности и безопасности этого препарата были получены в результате исследования ATLAS ACS 2-TIMI 51 [10]. В этом исследовании ривароксабан назначался больным с ОКС в дозах 2,5 мг 2 раза в сутки и 5 мг

РИСУНОК 3. Исследование PEGASUS-TIMI 54: соотношение событий первичной конечной точки и кровотечений [5]

FIGURE 3. PEGASUS-TIMI 54 study: correlation between primary endpoint events and bleeding [5]

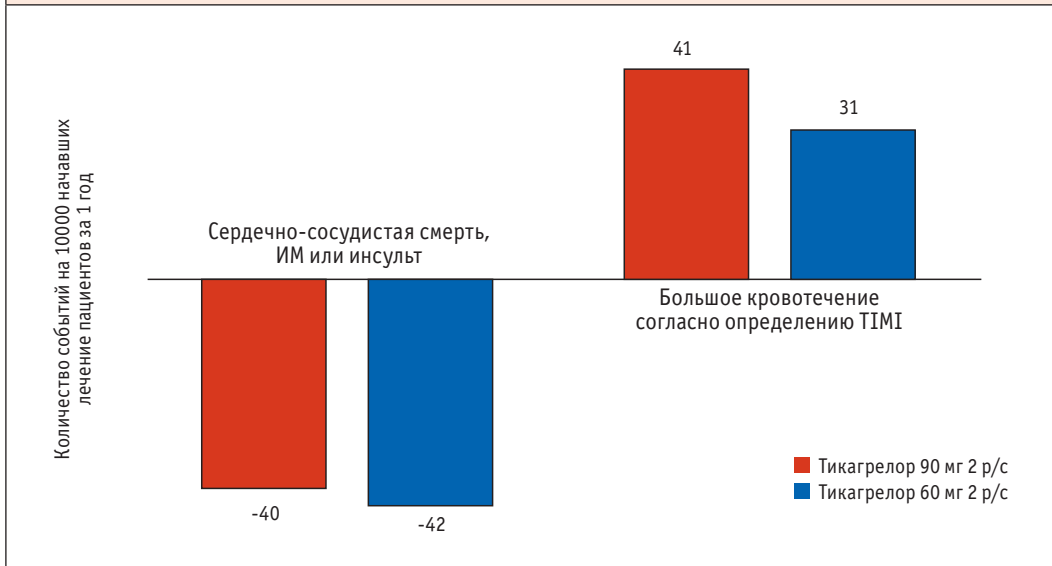
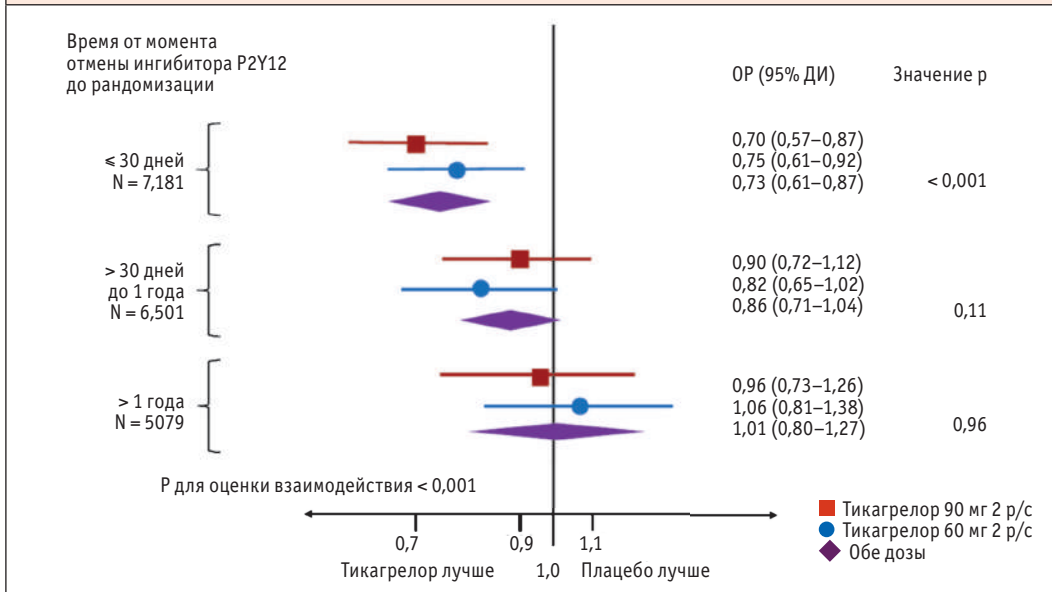


РИСУНОК 4. Субанализ результатов исследования PEGASUS-TIMI 54: влияние длительности перерыва приема тикагрелора на риск событий первичной конечной точки [6]

FIGURE 4. Subanalysis of PEGASUS-TIMI 54 survey results: effect of ticagrelor interrupt duration on the risk of primary endpoint events [6]



2 раза в сутки после завершения парентерального введения антикоагулянтов на фоне применения антиагрегантов (у большинства больных – ДАТТ аспирином и клопидогрелом). Средняя длительность наблюдения за больными, включенными в это исследование, составила 13 мес., т.е. основное время приема ривароксабана пришлось на стабильную фазу течения ИБС. Лечение ривароксабаном обеспечило достоверное уменьшение, по сравнению с плацебо, частоты событий первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, ИМ, инсульт) в целом на 16% (ОР 0,84; 95% ДИ 0,74–0,96; $p = 0,002$), ее компонентов – сердечно-сосудистой смерти ($p = 0,04$) и ИМ ($p = 0,047$), а также частоты тромбозов стента ($p = 0,016$). На фоне терапии ривароксабаном повышалась частота больших кровотечений и геморрагических инсультов. Однако по частоте фатальных внутрочерепных кровотечений группы пациентов, получавших ривароксабан и плацебо, не различались. Доза ривароксабана 2,5 мг 2 раза в сутки оказалась достаточной для достоверного, по сравнению с плацебо, снижения частоты первичной конечной точки, а также сердечно-сосудистой и общей смертности. У больных, получавших ривароксабан в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки, частота больших кровотечений была недостоверно, но меньше, а фатальные кровотечения отмечались достоверно реже, чем в группе больных, которым препарат назначался в дозе 5 мг 2 раза в сутки. В современных рекомендациях по медицинской помощи больным ИМ [3, 4] отмечается, что лечение ривароксабаном в низкой дозе с целью снижения риска ишемических событий может продолжаться до двух лет после ИМ (класс рекомендаций IIb, уровень доказанности В).

Способность ривароксабана улучшать прогноз больных с хронической ИБС была доказана в крупном исследовании COMPASS. Цель этого исследования заключалась в оценке эффективности и безопасности комбинированной терапии

ривароксабаном и аспирином или монотерапии ривароксабаном по сравнению с монотерапией аспирином для профилактики ИМ, инсульта или сердечно-сосудистой смерти у пациентов с хронической ИБС или ЗПА [11]. В исследование включались пациенты с достоверными диагностическими признаками ИБС, ЗПА или обоих этих заболеваний. Критериями исключения служили высокий риск кровотечения, недавно перенесенный инсульт, геморрагический либо лакунарный инсульт в анамнезе, тяжелая сердечная недостаточность, выраженное нарушение функции почек, ФП, ДАТТ и лечение антикоагулянтами. Всего в исследование было включено 27395 больных, из которых у 91% была диагностирована ИБС и у 27% – ЗПА. Пациенты случайным образом распределялись в три группы для проведения терапии либо ривароксабаном по 2,5 мг 2 раза в сутки в сочетании с аспирином по 100 мг/сут, либо ривароксабаном по 5 мг 2 раза в сутки с плацебо, либо аспирином по 100 мг/сут с плацебо. Первичная конечная точка эффективности включала сердечно-сосудистую смерть, инсульт и ИМ. Первичной конечной точкой безопасности служили большие кровотечения по модифицированным критериям ISTH. Исследование было завершено досрочно в связи с явным преимуществом комбинированной антитромботической терапии, средняя длительность наблюдения за больными составила 23 мес.

События первичной конечной точки были зарегистрированы у 4,1% больных, рандомизированных в группу комбинированной терапии ривароксабаном и аспирином, 4,9% больных, рандомизированных в группу монотерапии ривароксабаном, и 5,4% больных, рандомизированных в группу монотерапии аспирином. По сравнению с пациентами, получавшими монотерапию аспирином, снижение риска событий первичной конечной точки у пациентов, получавших комбинированную терапию ривароксабаном и аспирином, составило 24%

(ОР 0,76; 95% ДИ 0,66–0,86; $p < 0,001$). У пациентов, получавших монотерапию ривароксабаном, снижение риска событий первичной конечной точки составило 10% и было статистически незначимым (рис. 5). В отличие от исследований, в которых изучалась эффективность ДААТ в сравнении с монотерапией аспирином у пациентов с хронической ИБС, в исследовании COMPASS применение комбинации ривароксабана и аспирина сопровождалось значимым снижением частоты смерти по любой причине (ОР 0,82; 95% ДИ 0,71–0,96; $p = 0,01$) и сердечно-сосудистой смерти (ОР 0,78; 95% ДИ 0,64–0,96; $p = 0,02$) (рис. 6).

В группе комбинированной терапии ривароксабаном и аспирином большие кровотечения отмечались чаще, чем в группе монотерапии аспирином, соответственно, у 3,1 и 1,9% больных (ОР 1,70; 95% ДИ 1,40–2,05; $p < 0,001$). Эта разница в основном была обусловлена желудочно-кишечными кровотечениями. Значимых различий между группами комбинированной терапии и монотерапии аспирином по частоте кровотечений со смертельным исходом, внутричерепных кровотечений и кровотечений в критические органы, сопровождавшихся клиническими проявлениями, не было. У пациентов, получавших монотерапию ривароксабаном, большие кровотечения также регистрировались чаще, чем у пациентов, получавших монотерапию аспирином: 2,8% и 1,9% (ОР 1,51; 95% ДИ 1,25–1,84; $p < 0,001$). При статистически достоверной разнице по риску больших кровотечений их абсолютная частота во всех сравниваемых группах была невысокой. И эта разница оказалась существенно меньше разницы по частоте предотвращенных сердечно-сосудистых событий. Показатель «чистой клинической выгоды», учитывающий частоту таких событий, как сердечно-сосудистая смерть, инсульт, ИМ, смертельные кровотечения, кровотечения в критические органы, сопровождавшиеся клиническими проявлениями, в группе комбинированной

терапии ривароксабаном и аспирином был достоверно лучше, чем в группе монотерапии аспирином (ОР 0,80; 95% ДИ 0,70–0,91; $p < 0,001$) (рис. 7). Группы монотерапии ривароксабаном и монотерапии аспирином по величине этого показателя не различались.

Результаты оценки эффективности и безопасности комбинированной терапии ривароксабаном и аспирином у пациентов с ИБС соответствовали результатам, которые были получены при анализе всей совокупности больных, включенных в исследование COMPASS [12]. По сравнению с группой монотерапии аспирином снижение риска событий первичной конечной точки в группе комбинированной терапии составило 26% (ОР 0,74; 95% ДИ 0,65–0,86; $p < 0,0001$). В группе монотерапии ривароксабаном снижение риска событий первичной конечной точки по сравнению с группой монотерапии аспирином составило 11%, что не было статистически значимым. Риск смерти от любых причин в группе больных, получавших комбинированную терапию, оказался на 23% меньше, чем в группе больных, получавших монотерапию аспирином (ОР 0,27; 95% ДИ 0,65–0,90; $p < 0,0012$). В группах больных, получавших монотерапию ривароксабаном и монотерапию аспирином, смертность от любых причин была одинаковой. Большие кровотечения были зарегистрированы у 3% больных, получавших комбинированную терапию, и 2% больных, получавших монотерапию аспирином (ОР 1,66; 95% ДИ 1,37–2,03; $p < 0,0001$). У пациентов, получавших комбинированное лечение ривароксабаном и аспирином, наиболее часто диагностировались желудочно-кишечные кровотечения. Достоверной разницы по частоте внутричерепных и фатальных кровотечений между группами больных, получавших комбинированную терапию и монотерапию аспирином, не было. В группе больных, получавших монотерапию ривароксабаном, частота больших и внутричерепных кровотечений была больше,

РИСУНОК 5. Исследование COMPASS: риск больших сердечно-сосудистых событий (ИМ, инсульт, сердечно-сосудистая смерть) у пациентов с хронической ИБС/ЗПА [11]
FIGURE 5. COMPASS study: risk of major cardiovascular events (IM, stroke, cardiovascular death) in patients with chronic IHD/PAD [11]

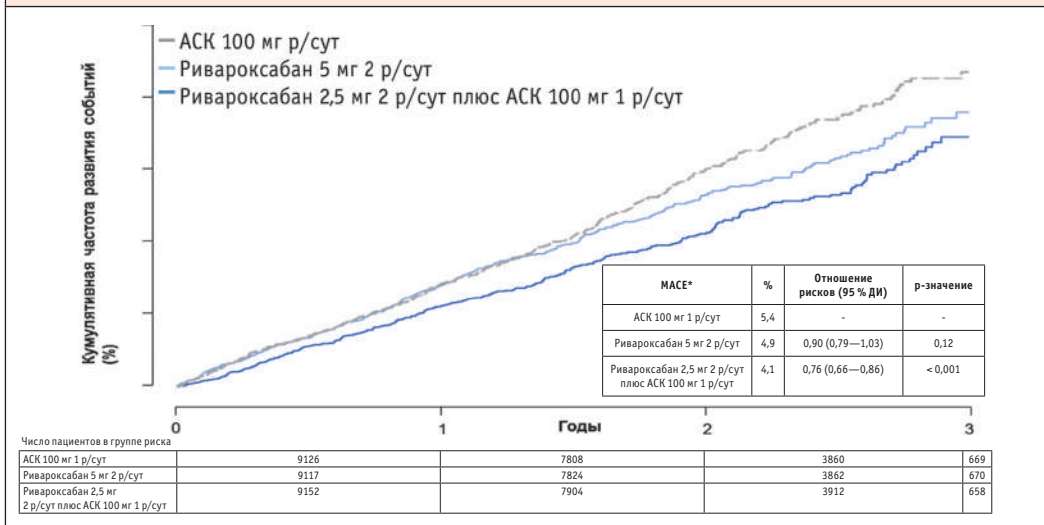
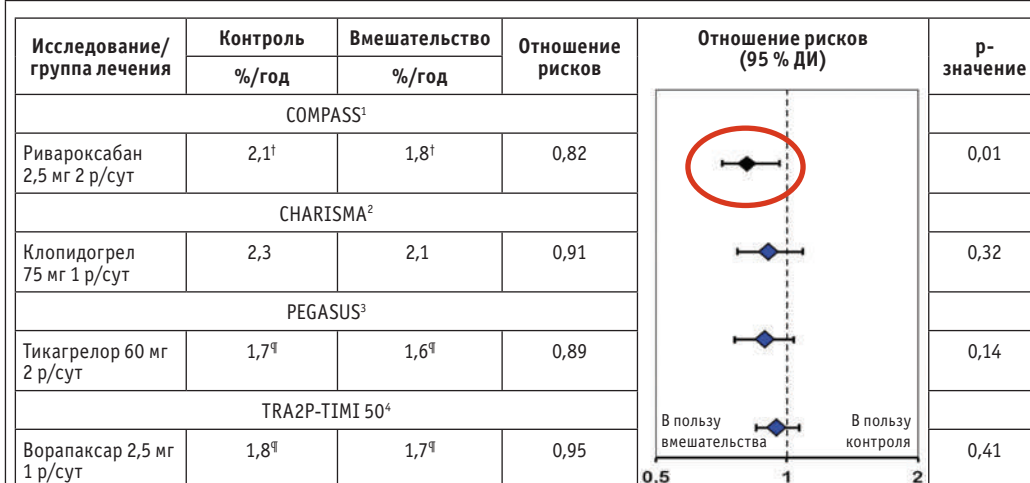


РИСУНОК 6. Исследование COMPASS: влияние анти тромботической терапии на риск сердечно-сосудистой смерти у пациентов с хронической ИБС/ЗПА [5, 8, 9, 11]
FIGURE 6. COMPASS study: impact of antithrombotic therapy on the risk of cardiovascular death in patients with chronic IHD/PAD [5, 8, 9, 11]



[†]Расчетные данные, основанные на общем % для среднего периода наблюдения длительностью 23 мес.; номинально статистически значимое p-значение, поскольку исследование было прекращено досрочно примерно за 1 г до запланированного срока в связи с регистрацией преобладающей эффективности; пороговое p-значение для официального подтверждения статистической значимости = 0,0025

[‡]Расчетные данные, основанные на общем % для медианы периода наблюдения в 28 мес.; [‡]Расчетные данные, основанные на 3-летней частоте развития событий, оцененной по Каллану – Мейеру; только данные для тикагрелора в режиме 60 мг 2 раза в сутки, показанном для пациентов с высоким риском атеротромбоза

РИСУНОК 7. Исследование COMPASS: частота кровотечений и общая клиническая выгода у пациентов, получавших АСК и комбинацию АСК с ривароксабаном [11, 13]**FIGURE 7. COMPASS study: bleeding rate and overall clinical benefit in patients receiving ASA and a combination of ASA and rivaroxaban [11, 13]**

Нескорректированная частота для среднего периода наблюдения длительностью 23 мес.	АСК n (%)	Рива 2,5 мг 2 р/сут плюс АСК (%)	Отношение рисков (95% ДИ)	p-значение
Первичная конечная точка безопасности: Большие кровотечения	170 (1,9)	288 (3,1)	1,70 (1,40–2,05)	< 0,001
Фатальные кровотечения	10 (0,1)	15 (0,2)	1,49 (0,67–3,33)	0,32
Нефатальное симптомное ВЧК	21 (0,2)	19 (0,2)	1,10 (0,59–2,04)	0,77
Не связанное с ВЧК нефатальное симптомное кровотечение в критический орган	29 (0,3)	42 (0,5)	1,43 (0,89–2,29)	0,14
Другие большие кровотечения, приведшие к госпитализации	112 (1,2)	210 (2,3)	1,88 (1,49–2,36)	< 0,001
Чистая клиническая выгода (частота смертельных исходов по причине ССЗ, инсульта, ИМ, фатальных кровотечений или клинически выраженных кровотечений в критические органы)	534 (5,9)	431 (4,7)	0,80 (0,70–0,91)	< 0,001
Общая смертность*	378 (4,1)	313 (3,4)	0,82 (0,71–0,96)	0,01

РИСУНОК 8. Исследование COMPASS: поэтапный анализ показателей эффективности и безопасности терапии у больных хронической ИБС [12]**FIGURE 8. COMPASS study: step-by-step analysis of therapy efficacy and safety indicators in patients with chronic IHD [12]**

	Ривароксабан 2,5 мг 2р/д + АСК n/N (%)	АСК n/N (%)	ОР (95% ДИ)	ОР (95% ДИ)
СС события*				
<1 года	176/8313 (2)	221/8261 (3)		0,79 (0,65–0,96)
1-<2 лет	113/7228 (2)	169/7125 (2)		0,66 (0,52–0,83)
>2 лет	58/3655 (2)	70/3621 (2)		0,82 (0,58–1,16)
Большие кровотечения				
<1 года	163/8313 (2)	70/8261 (1)	2,32 (1,75–3,07)	
1-<2 лет	70/7189 (1)	59/7183 (1)	1,19 (0,84–1,68)	
>2 лет	30/3626 (1)	30/3628 (1)	1,05 (0,63–1,75)	
«Чистая клиническая выгода»				
<1 года	207/8313 (2)	237/8261 (3)	0,87 (0,72–1,04)	
1-<2 лет	124/7201 (2)	182/7112 (3)	0,67 (0,53–0,84)	
>2 лет	61/3637 (2)	75/3604 (2)	0,80 (0,57–1,12)	
Смертность				
<1 года	117/8313 (1)	145/8261 (2)	0,80 (0,63–1,02)	
1-<2 лет	93/7323 (1)	120/7242 (2)	0,77 (0,59–1,01)	
>2 лет	52/3743 (1)	74/3762 (2)	0,70 (0,49–1,00)	

В пользу комбинации Ривароксабана 2,5 мг 2 р/сут и АСК

В пользу монотерапии АСК

0,1 1 10

В группе комбинированной терапии снижение риска сердечно-сосудистых событий сохраняется длительное время, а повышение риска кровотечений отмечается только в первый год лечения.

чем у больных, получавших монотерапию аспирином (ОР 1,51; 95% ДИ 1,23–1,84; $p < 0,0001$).

Результаты post-hoc-этапного анализа показали, что на фоне применения комбинации ривароксабана и аспирина по сравнению с применением только аспирина риск кровотечений значимо возрастает в течение первого года терапии, а затем – на втором году и спустя два года после начала терапии – снижается, и разница между группами становится незначительной. В то же время снижение риска событий первичной конечной точки остается неизменным на всех временных интервалах лечения, т.е. профилактический эффект комбинированной терапии в ходе ее проведения не ослабевает. Показатель «чистой клинической выгоды» в группе пациентов, получавших ривароксабан и аспирин, был достоверно лучше, чем в группе пациентов, получавших монотерапию аспирином (ОР 0,78; 95% ДИ 0,69–0,90; $p < 0,0003$) (рис. 8). Снижение частоты возникновения событий первичной конечной точки было выражено в одинаковой степени как у больных, ранее перенесших ИМ, так и у больных без ИМ в анамнезе. Степень снижения риска событий первичной конечной точки не зависела от давности предшествующего началу комбинированной терапии ИМ, т.е. промежутка времени между прекращением стандартной ДАТТ и началом лечения комбинацией ривароксабана и аспирина, что выгодно отличает ривароксабан от тикагрелора, назначаемого в дополнение к аспирину после перерыва в проведении ДАТТ (рис. 9).

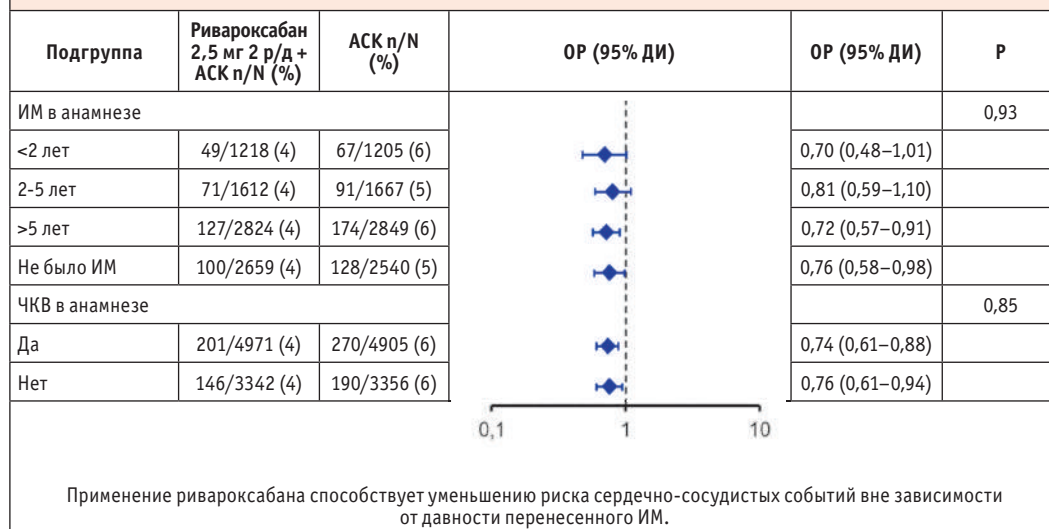
Таким образом, по соотношению эффективности и безопасности сочетание аспирина в дозе 100 мг/сут с ривароксабаном в дозе 2,5 мг два раза в сутки является оптимальным вариантом комбинированной антитромботической терапии для пациентов с хронической ИБС, синусовым ритмом и высоким ишемическим риском при отсутствии высокого риска кровотечений, в т.ч. и для больных с постинфарктным кардиосклерозом, вне зависимости от давности

перенесенного ИМ. Применение комбинации аспирина в дозе 100 мг/сут и тикагрелора в дозе 60 мг два раза в сутки при условии ее хорошей переносимости обосновано для больных, перенесших ОКС, как продолжение ДАТТ, проводившейся в течение 12 мес. после его развития.

ПАЦИЕНТЫ С СИНУСОВЫМ РИТМОМ, ПОДВЕРГАВШИЕСЯ ЧРЕСКОЖНОМУ КОРОНАРНОМУ ВМЕШАТЕЛЬСТВУ

Согласно действующим рекомендациям ЕОК [2, 3, 4, 14, 15], после ЧКВ, независимо от типа стента, показано проведение ДАТТ в течение 6 мес., если вмешательство выполнено в плановом порядке или в течение 12 мес., если ЧКВ выполнено в связи с ОКС (класс рекомендаций I, уровень доказанности А). Сокращение продолжительности лечения до 3 и даже 1 мес. следует рассмотреть при наличии риска или возникновении жизнеугрожающего кровотечения. У пациентов, хорошо переносящих ДАТТ, без геморрагических осложнений и с низким риском кровотечений, но высоким тромботическим риском может быть рассмотрено увеличение продолжительности ДАТТ на срок до 30 мес. (класс рекомендаций Ib, уровень доказанности А).

Для выявления пациентов с высоким риском кровотечения рекомендуется использовать шкалу PRECISE-DAPT, в которой в качестве предикторов геморрагических осложнений рассматриваются уровень гемоглобина, количество лейкоцитов, возраст пациента, клиренс креатинина и наличие кровотечений в анамнезе [15, 16]. Признаки повышенного риска кровотечения оцениваются в баллах. При сумме баллов > 25 рекомендуется проводить ДАТТ по сокращенной программе. Для выявления пациентов, которые нуждаются в продолжении ДАТТ после завершения стандартного срока лечения, может применяться шкала DAPT, разработанная на основании ретроспективного анализа результатов одноименного исследования, в котором

РИСУНОК 9. Исследование COMPASS: влияние ривароксана в добавление к АСК на риск сердечно-сосудистых событий у пациентов с ИМ в анамнезе**FIGURE 9. COMPASS study: effect of rivaroxaban combined with ASA on the risk of cardiovascular events in patients with MI in the medical history****РИСУНОК 10. Шкалы оценки риска для принятия решения о продолжительности ДАТТ у пациентов, подвергшихся ЧКВ****FIGURE 10. Risk assessment scales for deciding on the duration of DAPT in patients exposed to PCI**

	PRECISE-DAPT*	DAPT
Время применения	На момент коронарного стентирования	Через 12 мес. от беспрецедентной ДАТТ
Оцениваемые стратегии длительности ДАТТ	Краткосрочная ДАТТ (3–6 мес.) против стандартной/длительной ДАТТ (12–24 мес.)	Стандартная ДАТТ (12 мес.) против длительной ДАТТ (30 мес.)
Подсчет баллов**	<p>Гемоглобин ≥ 2 11-5 11 10-5 ≤ 10</p> <p>Лейкоциты ≤ 5 8 10 12 14 16 18 ≥ 20</p> <p>Возраст ≤ 50 60 70 80 ≥ 90</p> <p>КлКр ≤ 100 80 60 40 20 0</p> <p>Предшествующее кровотечение: НЕТ (0-20 баллов), ДА (22-30 баллов)</p> <p>Баллы: 0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24 26 28 30</p>	<p>Возраст ≥ 75: -2 б.</p> <p>От 65 до 75: -1 б.</p> <p><65: 0 б.</p> <p>Курение: +1 б.</p> <p>Сахарный диабет: +1 б.</p> <p>Инфаркт миокарда при представлении: +1 б.</p> <p>Предшеств. ЧКВ или ИМ: +1 б.</p> <p>Паклитаксел-высвобождающий стент: +1 б.</p> <p>Диаметр стента < 3 мм: +1 б.</p> <p>ХСН или ФВ ЛЖ < 30%: +2 б.</p> <p>Стент из венозного трансплантата: +2 б.</p>
Диапазон баллов	От 0 до 100 баллов	От -2 до 10 баллов
Предлагаемый вариант решения	Сумма баллов ≥ 25 – Краткосрочная ДАТТ Сумма баллов < 25 – Стандарт/Длит. ДАТТ	Сумма баллов ≥ 2 – Длительная ДАТТ Сумма баллов < 2 – Стандартная ДАТТ
Калькулятор	www.precisedaptscore.com	www.daptstudy.org

изучалась возможность продления приема ингибиторов $P2Y_{12}$ -рецепторов в дополнение к аспирину на срок от 12 до 30 мес. у пациентов, подвергавшихся ЧКВ [17, 18]. Шкала включает ряд признаков, балльная оценка которых позволяет одновременно оценить риск и тромбоза, и кровотечения. При сумме баллов > 2 рекомендуется продленная ДАТТ (рис. 10).

ПАЦИЕНТЫ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ, НЕ ПОДВЕРГАВШИЕСЯ ЧРЕСКОЖНОМУ КОРОНАРНОМУ ВМЕШАТЕЛЬСТВУ

В рекомендациях ЕОК [2, 19] основные принципы длительного лечения антикоагулянтами пациентов с ФП изложены следующим образом. При отсутствии противопоказаний длительное лечение ОАК рекомендуется при количестве баллов по шкале $CHA_2DS_2-VASc > 2$ для мужчин и > 3 для женщин (класс рекомендаций I, уровень доказанности A). Если количество баллов составляет 2 для мужчин и 1 для женщин, назначение ОАК должно быть рассмотрено (класс рекомендаций IIa, уровень доказанности B). Предпочтительно применение прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК): дабигатрана, ривароксабана, апиксабана, эдоксабана. Если назначаются антагонисты витамина К, их доза должна подбираться таким образом, чтобы достигалось целевое значение международного нормализованного отношения (МНО) 2,0–2,5 и время терапевтического диапазона (т.е. доля проб крови, в которых МНО соответствует целевому значению) составляло не менее 70%. При наличии показаний к применению ОАК повышенный геморрагический риск (3 и более балла по шкале HAS-BLED) не является основанием для отказа от антикоагулянтной терапии, т.к. у пациентов с ФП вероятность развития ишемического инсульта превосходит вероятность кровотечения. Перед назначением ОАК и в ходе антикоагулянтной терапии необходимо тщательно

контролировать факторы риска кровотечения, обращая особое внимание на модифицируемые и потенциально модифицируемые факторы, которые за счет целенаправленного воздействия могут быть устранены или ослаблены (рис. 11).

Для профилактики тромбоемболических осложнений при ФП дабигатран рекомендуется назначать в дозе 150 мг 2 раза в сутки. Основаниями для снижения дозы до 110 мг 2 раза в сутки являются: высокий риск кровотечения (количество баллов по шкале HAS-BLED ≥ 3), желудочно-кишечное кровотечение в анамнезе, умеренно выраженная почечная недостаточность с клиренсом креатинина (КК) от 30 до 50 мл/мин, одновременное применение сильных ингибиторов Р-гликопротеина (амиодарон, верапамил и др.) и возраст > 75 лет. Пациентам с тяжелым нарушением функции почек (КК < 30 мл/мин) дабигатран противопоказан. Ривароксабан назначается в дозе 20 мг один раз в сутки. Применение дозы 15 мг один раз в сутки рекомендуется пациентам с нарушением функции почек и снижении КК до значений от 15 до 49 мл/мин.

При КК < 15 мл/мин препарат противопоказан. Рекомендуемая доза апиксабана 5 мг 2 раза в сутки. Назначать препарат в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки следует при наличии любых двух факторов риска из следующих трех: возраст ≥ 80 лет, вес ≤ 60 кг, уровень креатинина плазмы > 133 мкмоль/л. При КК менее 15 мл/мин апиксабан противопоказан. Эдоксабан применяется в дозе 60 мг один раз в сутки. Снижение дозы до 30 мг один раз в сутки рекомендуется пациентам с нарушением функции почек и КК от 15 до 49 мл/мин. При КК менее 15 мл/мин эдоксабан противопоказан. Все ингибиторы Ха-фактора следует применять с осторожностью при одновременном назначении сильных ингибиторов CYP3A4 и Р-гликопротеина (кетоконазол, ритонавир, дифенин, карбамазепин, кларитромицин, эритромицин).

РИСУНОК 11. Факторы риска кровотечений у пациентов, получающих антикоагулянтную и антитромбоцитарную терапию [19]
FIGURE 11. Bleeding risk factors in patients receiving anticoagulant and antithrombotic therapy [19]

<p>Модифицируемые факторы риска кровотечения</p> <ul style="list-style-type: none"> • Артериальная гипертония САД > 160 мм рт. ст. • Совместное применение антиагрегантов, НПВП • Злоупотребление алкоголем • Неприверженность лечению ОАК • Опасные увлечения/хобби • Терапия «моста» с гепарином • МНО 2,0-3,0 и время пребывания в терапевтическом диапазоне > 70% у пациентов, получающих АВК • Применение ОАК 	<p>Немодифицируемые факторы риска кровотечения</p> <ul style="list-style-type: none"> • Возраст > 65 лет • Большое кровотечение в анамнезе • Заместительная почечная терапия (диализ или трансплантированная почка) • Инсульт в анамнезе • Цирроз печени • Рак • Генетические факторы • Сахарный диабет • Когнитивные нарушения/деменция
<p>Потенциально модифицируемые факторы риска кровотечения</p> <ul style="list-style-type: none"> • «Хрупкость» ± повышенный риск падения • Анемия • Сниженное количество тромбоцитов или нарушение их функции • Нарушение функции почек (КК < 60 мл/мин) • Организация контроля применения АВК 	<p>Биомаркеры, связанные с высоким риском кровотечения</p> <ul style="list-style-type: none"> • Фактор дифференцировки роста-15 • Цистатин С /СКД-ЕР1 • Высококочувствительный тропонин • Фактор фон Виллебранда + другие маркеры свертывания крови

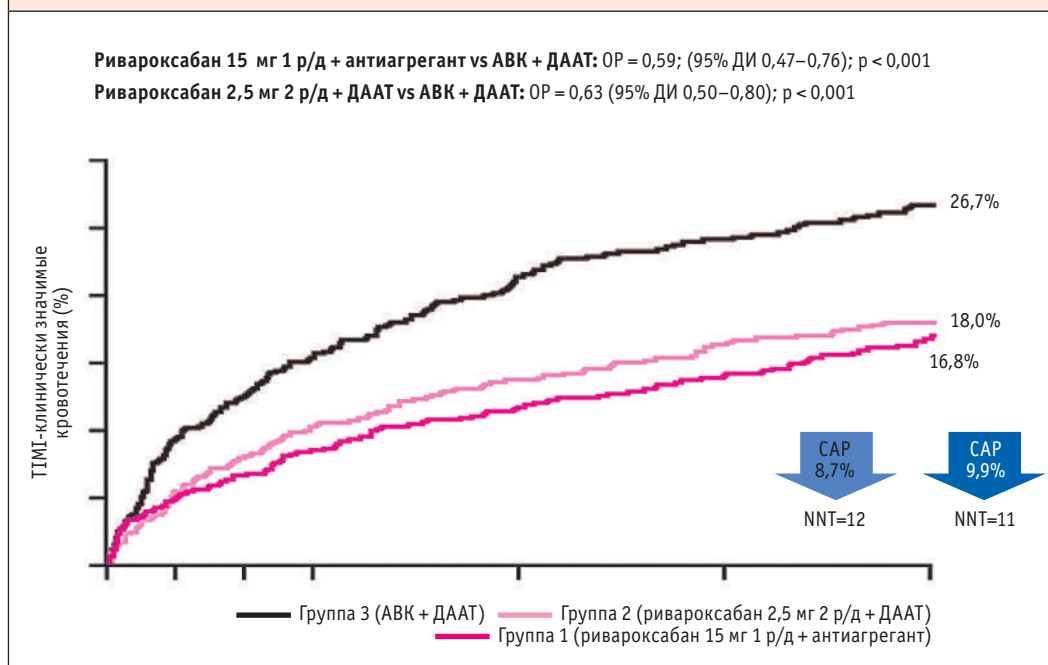
ПАЦИЕНТЫ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ, ПОДВЕРГВШИЕСЯ ЧРЕСКОЖНОМУ КОРОНАРНОМУ ВМЕШАТЕЛЬСТВУ

С целью профилактики тромбоэмболических осложнений и тромбоза стента пациенты с ФП после ЧКВ нуждаются и в терапии ОАК, и в ДАТТ. Однако тройная антитромботическая терапия (ТАТТ), по сравнению с терапией двумя препаратами, влияющими на гемостаз, значительно повышает риск кровотечения [20–22]. В связи с этим в предпоследней (2016 г.) редакции рекомендаций ЕОК по оказанию медицинской помощи больным с ФП 2016 г. было указано, что при высоком риске кровотечения ТАТТ должна проводиться в течение 1 мес. после ЧКВ. Увеличение продолжительности ТАТТ до 6 мес. рассматривалось как возможное в случаях, когда риск ишемии или тромбоза стента преобладает над риском кровотечения. После завершения ТАТТ рекомендовалось отменить один из антиагрегантов (предпочтительно аспирин),

а спустя 12 мес. после ЧКВ перейти к монотерапии ОАК [23]. Между тем, по данным рандомизированного контролируемого исследования WOEST [24] и ряда регистров [20, 25, 26], лечение больных с ФП непосредственно после ЧКВ комбинацией варфарина и клопидогрела по сравнению с ТАТТ не только ассоциируется с меньшим риском кровотечения, но и не сопровождается повышением риска сердечно-сосудистых, в т.ч. ишемических, событий. Сравнительной оценке результатов ТАТТ, включавших варфарин и два антиагреганта, и двухкомпонентной антитромботической терапии, состоящей из ОАК и антиагреганта, у пациентов с ФП, подвергшихся ЧКВ, были посвящены три исследования: PIONEER AF-PCI, RE-DUAL PCI и AUGUSTUS.

В открытое рандомизированное исследование PIONEER AF-PCI [27] включались пациенты с «неклапанной» ФП после ЧКВ с имплантацией стента. Пациентов рандомизировали в три группы, различающиеся по составу антитромботической терапии: больным 1-й группы

РИСУНОК 12. Исследование PIONEER AF-PCI: частота больших и клинически значимых кровотечений [27]
FIGURE 12. PIONEER AF-PCI study: frequency of large and clinically significant bleedings [27]



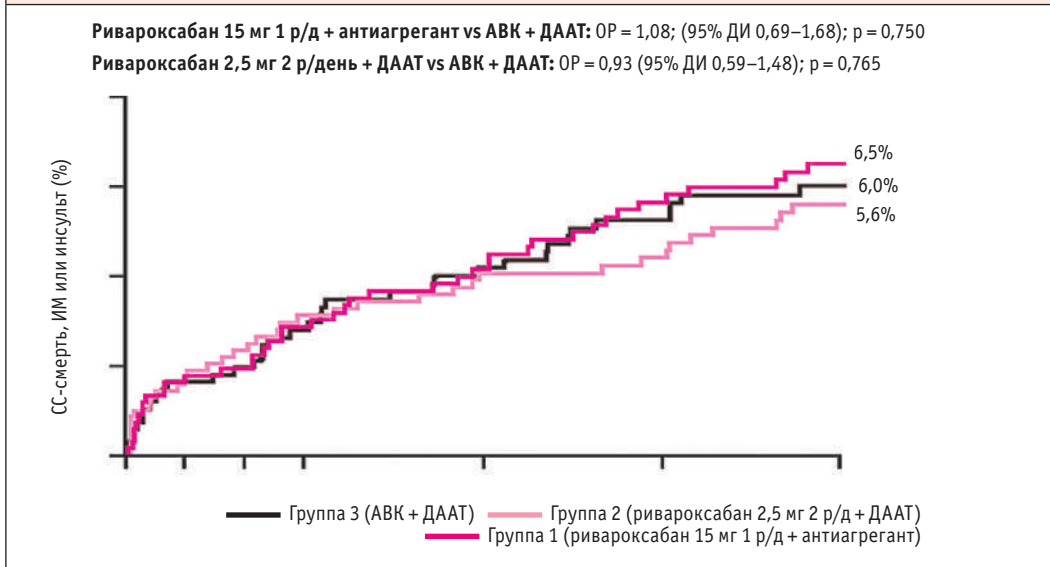
назначался ривароксабан 15 мг один раз в сутки плюс ингибитор P2Y₁₂-рецепторов в течение 12 мес.; больным 2-й группы – ривароксабан 2,5 мг 2 раза в сутки плюс ДААТ в течение 1, 6 или 12 мес., затем – ривароксабан 15 мг один раз в сутки плюс аспирин; больным 3-й группы – варфарин в индивидуально подобранной дозе один раз в сутки плюс ДААТ в течение 1, 6 или 12 мес., затем – варфарин плюс аспирин. Наблюдение за включенными в исследование пациентами продолжалось 12 мес. Частота клинически значимых кровотечений у пациентов 1-й и 2-й групп была значительно ниже, чем у пациентов 3-й группы (рис. 12). Исследование не планировалось с целью сравнения эффективности трех вариантов анти тромботической терапии, тем не менее частота сердечно-сосудистых событий (сердечно-сосудистая смерть, ИМ, инсульт) у пациентов трех

сравниваемых групп была подсчитана и оказалась одинаковой (рис. 13).

Открытое рандомизированное исследование RE-DUAL PCI [28] было выполнено на аналогичной клинической категории больных. Включенные в исследование пациенты были разделены на три группы: больным 1-й группы назначался дабигатран в дозе 110 мг 2 раза в сутки плюс ингибитор P2Y₁₂-рецепторов; больным 2-й группы – дабигатран в дозе 150 мг 2 раза в сутки плюс ингибитор P2Y₁₂-рецепторов; больным 3-й группы – варфарин плюс ДААТ в течение 1 или 3 мес., затем варфарин плюс ингибитор P2Y₁₂-рецепторов. Средняя продолжительность наблюдения составляла 14 мес. Частота больших и небольших, но клинически значимых кровотечений у пациентов 3-й группы была достоверно выше, чем у пациентов 1-й и 2-й групп. У пациентов, получавших комбинацию дабигатрана

РИСУНОК 13. Исследование PIONEER AF-PCI: частота сердечно-сосудистых событий (сердечно-сосудистая смерть, ИМ или инсульт) [27]

FIGURE 13. PIONEER AF-PCI study: frequency of cardiovascular events (cardiovascular death, MI or stroke) [27]



с ингибитором P2Y₁₂-рецепторов, лечение было не менее эффективным, чем у больных, получавших ТАГТ: частота комбинированной конечной точки (тромбоэмболические осложнения, незапланированная реваскуляризация, летальный исход) не различалась. Близкие результаты были получены в открытом рандомизированном исследовании AUGUSTUS [29]. Пациенты с неклапанной ФП после ОКС или ЧКВ в начале рандомизировались в две группы: к приему апиксабана 5 мг или 2,5 мг 2 раза в сутки либо к приему варфарина на фоне применения ингибитора P2Y₁₂-рецепторов. Затем проводилась вторая рандомизация, после которой пациентам каждой группы в дополнение к проводимому лечению назначался аспирин или плацебо. Наблюдение за больными продолжалось 6 мес. Максимальная частота кровотечений отмечалась в группе пациентов, получавших ТАГТ (варфарин плюс ингибитор P2Y₁₂-рецепторов и аспирин), минимальная – в группе пациентов,

получавших двухкомпонентную анти тромботическую терапию (апиксабан плюс ингибитор P2Y₁₂-рецепторов и плацебо). Частота госпитализаций и летальных исходов у пациентов сравниваемых групп была одинаковой.

Метаанализ рандомизированных исследований III фазы подтвердил, что у пациентов с ФП, подвергавшихся ЧКВ, двухкомпонентная анти тромботическая терапия по сравнению с ТАГТ сопровождается снижением суммарного риска больших и малых кровотечений (в среднем на 47%) и не приводит к увеличению показателей неблагоприятных исходов (общая смертность, сердечно-сосудистая смертность, частота тромбоза стента, частота инсульта) [30]. В связи с этим в рекомендациях ЕОК по ДАТТ 2017 г. [15] и по реваскуляризации миокарда 2018 г. [14] допускается назначение двухкомпонентной анти тромботической терапии сразу после ЧКВ (без периода ТАГТ) пациентам с ФП при очень высоком геморагическом риске

(класс рекомендаций Па, уровень доказанности А). В рекомендациях по ДАТТ в качестве возможного компонента ОАК в режиме двухкомпонентной антитромботической терапии указан только клопидогрел, а в рекомендациях по реваскуляризации – клопидогрел и аспирин.

В рекомендациях ЕОК по оказанию медицинской помощи больным с ФП 2020 г. [19] рекомендуемая продолжительность ТАТТ после ЧКВ у пациентов с хронической ИБС и преобладанием риска тромбоза стента над риском кровотечения ограничена 1 мес., а продолжительность двухкомпонентной антитромботической терапии (ОАК + ингибитор P2Y₁₂-рецепторов) – 6 мес. Раннее (менее 1 нед. после ЧКВ) прекращение терапии аспирином и переход на двухкомпонентную антитромботическую терапию рекомендуется для пациентов с низким риском тромбоза стента или в случаях, когда риск кровотечения преобладает над риском тромбоза стента. В случаях когда геморрагический риск превосходит риск тромбоза стента или ишемический риск, на время сочетанного применения ОАК с антиагрегантами (как в режиме ДАТТ, так и в режиме монотерапии) рекомендуется рассмотреть снижение дозы ривароксабана до 15 мг

1 раз в сутки и дабигатрана до 110 мг 2 раза в сутки (класс рекомендаций Па, уровень доказанности В) [2, 19].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ИБС характеризуется выраженным клиническим полиморфизмом даже в фазе стабильного течения, чем отчасти и обусловлено появление нового термина «хронические коронарные синдромы». Эффективность и безопасность рекомендуемых схем применения антитромботических средств и антикоагулянтов у пациентов с различными вариантами хронической ИБС подтверждены результатами крупных рандомизированных клинических исследований. Широкое применение в повседневной практике активной антитромботической терапии при условии адекватной оценки ишемического и геморрагического рисков создает реальную перспективу снижения смертности от ИБС и болезней системы кровообращения в целом.

Поступила / Received 27.10.2020

Поступила после рецензирования / Revised 11.11.2020

Принята в печать / Accepted 16.11.2020

PP-XAR-RU-0646-1

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Шальнова С.А., Оганов Р.Г. Пятилетняя динамика основных клинических симптомов у больных ишемической болезнью сердца со стабильной стенокардией в России по сравнению с другими странами (регистр CLARIFY). *Кардиология*. 2017;57(1):17–22. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=28298453>.
Shalnova S.A., Oganov R.G. Five year dynamics of main clinical symptoms in patients with ischemic heart disease in russia in comparison with other countries (the clarify registry). *Kardiologiia*. 2017;57(1):17–22. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=28298453>.
2. Knuuti J., Wijns W., Saraste A., Capodanno D., Barbato E., Funck-Bretano C. et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2019;41(3):407–477. doi: 10.1093/eurheartj/ehz425.
3. Collet J.-Ph., Thiele H., Barbato E., Barthelmy O., Bauersachs O., Bhatt D.L. et al. 2020 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). *Eur Heart J*. 2020;ehaa575. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa575.
4. Ibanez B., James S., Agewall S., Antunes M.J., Bucciarelli-Ducci C., Bueno H. et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force for the management of

- acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2017;39(2):119–177. doi: 10.1093/eurheartj/ehx393.
5. Bonaca M.P., Bhatt D.L., Cohen M., Sterg Ph.B., Storey F.M., Jensen E.C. et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2015;372(19):1791–1800. doi: 10.1056/NEJMoa1500857.
 6. Bonaca M.P., Bhatt D.L., Cohen M., Sterg Ph.B., Storey F.M., Jensen E.C. et al. Ischaemic risk and efficacy of ticagrelor in relation to time prior from P2Y12 inhibitor withdrawal in patients with prior myocardial infarction: insights from PEGASUS-TIMI 54. *Eur Heart J*. 2016;37(14):1133–1142. doi: 10.1093/eurheartj/ehv531.
 7. Bhatt D.L., Fox K.A., Hacke W., Berger B.P., Black R.H., Boden W.E. et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*. 2006;354(16):1706–1717. doi: 10.1056/NEJMoa060989.
 8. Bhatt D.L., Fox K.A., Hacke W., Berger B.P., Black R.H., Boden W.E. et al. Patients with prior myocardial infarction, stroke, or symptomatic peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(19):1982–1988. doi: 10.1016/j.jacc.2007.03.025.
 9. Morrow D.A., Braunwald E., Bonaca M.P., Ameriso S.F., Dalby A.J., Fish M.P. et al. Vorapaxar in the secondary prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*. 2012;366(15):1404–1413. doi: 10.1056/NEJMoa1200933.
 10. Mega J.L., Braunwald E., Wiviott S.D., Winiott S.D., Bassand J-P., Bhatt D.L. et al. Rivaroxaban in Patients with a Recent Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*. 2012;366(1):9–19. doi: 10.1056/NEJMoa1112277.
 11. Eikelboom J.W., Connolly S.J., Bosch J., Dagenais G.R., Hart R.G., Shestakovska O. et al. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017;377(14):1319–1330. doi: 10.1056/NEJMoa1709118.
 12. Connolly S.J., Eikelboom J.W., Bosch J., Dagenais G., Dyal L., Lanis F. et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an international, randomised double-blind placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018;391(10117):205–218. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32458-3.
 13. Bosch J., Eikelboom J.W., Connolly S.J., Brunis N.C., Lanis V., Yuan F. et al. Rationale, Design and Baseline Characteristics of Participants in the Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies (COMPASS) Trial. *Can J Cardiol*. 2017;33(8):1027–1035. doi: 10.1016/j.cjca.2017.06.001.
 14. Neumann F.-J., Sousa-Uva M., Ahlsson A., Alfonso F., Banning A.P., Benedetto U. et al. 2018 ESC/EACT Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2018;40(2):87–165. doi: 10.1093/eurheartj/ehy394.
 15. Valgimigli M., Bueno H., Byrne R.A., Collet J-Ph., Costa F., Jeppsson A. et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2017;39(3):213–260. doi: 10.1093/eurheartj/ehx419.
 16. Costa F., Van Klaveren D., James S., Heg D., Raber L., Feres F. et al. Derivation and validation of predicting bleeding complication in patients undergoing and subsequent dual antiplatelet therapy (PRECISE-DAPT) score: pooled analysis of individual-patient datasets from clinical trials. *Lancet*. 2017;389(10073):1025–1034. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30397-5.
 17. Yeh R.W., Secemsky E.A., Kereiakes D.J., Normand S-L.T., Gershlick A.H., Cohen D.J. et al. DAPT Study Investigators. Development and validation of a prediction rule for benefit and harm of dual antiplatelet therapy beyond 1 year after percutaneous coronary intervention. *JAMA*. 2016;315(16):1735–1749. doi: 10.1001/jama.2016.3775.
 18. Kereiakes D.J., Yeh R.W., Massaro J.M., Cutlip D.E., Steg P.G., Wiviott S.D. et al. DAPT score utility for risk prediction in patients with or without previous myocardial infarction. *JACC*. 2016;67(21):2492–2502. doi: 10.1016/j.jacc.2016.03.485.
 19. Hindricks G., Potpara T., Dagres N., Arbelo E., Bax J.J., Blondstron-Linkvist C. et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2020;ehaa612. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612.
 20. Lamberts M., Olesen J.B., Ruwald M.H., Hansen C.M., Karasoy D., Kristensen S.L. et al. Bleeding after initiation of multiple antithrombotic drugs, including triple therapy, in atrial fibrillation patients following myocardial infarction and coronary intervention: a nationwide cohort study. *Circulation*. 2012;126(10):1185–1193. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.114967.
 21. D'Ascenzo F., Taha S., Moretti C., Omedè P., Grossomarra W., Persson J. et al. Meta-analysis of randomized controlled trials and adjusted observational results of use of clopidogrel, aspirin, and

- oral anticoagulants in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol.* 2015;115(9):1185–1193. doi: 10.1016/j.amjcard.2015.02.003.
22. Bavishi C., Koulouva A., Bangalore S., Savant A., Chatterjee S., Ather S. et al. Evaluation of the efficacy and safety of dual antiplatelet therapy with or without warfarin in patients with a clinical indication for DAPT and chronic anticoagulation: a meta-analysis of observational studies. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2016;88(1):E12–E22. doi: 10.1002/ccd.26234.
23. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D., Ahlsson A., Atar D., Casadei B. et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J.* 2016;37(38):2893–2962. doi: 10.1093/eurheartj/ehw210.
24. Dewilde W.J., Oirbans T., Verheugt F.W., Kelder J.C., de Smet B.J.G., Herrman J-P. et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet.* 2013;381(9872):1107–1115. doi: 10.1016/S0140-6736(12)62177-1.
25. Chhatrwalla A.K., Amin A.P., Kennedy K.F., House J.A., Cohen D.J., Rao S.V. et al. Association between bleeding events and in-hospital mortality after percutaneous coronary intervention. *JAMA.* 2013;309(10):1022–1029. doi: 10.1001/jama.2013.1556.
26. Rubboli A., Schlitt A., Kiviniemi T., Biancari F., Karjalainen P.P., Valencia J. et al. One-year outcome of patients with atrial fibrillation undergoing coronary artery stenting: an analysis of the AFCAS registry. *Clin Cardiol.* 2014;37(6):357–364. doi: 10.1002/clc.22254.
27. Gibson C.M., Mehran R., Bode C., Halperin J., Verheugt F.W., Wildgoose P. et al. Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI. *N Engl J Med.* 2016;375(25):2423–2434. doi: 10.1056/NEJMoa1611594.
28. Cannon C.P., Bhatt D.L., Oldgren J., Lip G.Y.H., Ellis S.G., Kimura T. et al. Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2017;377(16):1513–1524. doi: 10.1056/NEJMoa1708454.
29. Lopes R.D., Heizer G., Aronson R., Vora A.N., Massaro T., Mehran R. et al. AUGUSTUS Investigators. Antithrombotic therapy after acute coronary syndrome or PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2019;380(16):1509–1524. doi: 10.1056/NEJMoa1817083.
30. Golwala H.B., Cannon C.P., Steg P.G., Doros G., Qamar A., Ellis S.G. et al. Safety and efficacy of dual vs. triple antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation following percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Eur Heart J.* 2018;39(19):1726–1735. doi: 10.1093/eurheartj/ehy162.

Информация об авторе:

Перепеч Никита Борисович, д.м.н., профессор, руководитель научно-клинического и образовательного центра «Кардиология»; Санкт-Петербургский государственный университет; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9; e-mail: nikita_perepech@mail.ru

Information about the author:

Nikita B. Perepech, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Scientific Clinical and Educational Centre “Cardiology”; St Petersburg University; 7–9, Universitetskaya Emb., St Petersburg, 199034, Russia; e-mail: nikita_perepech@mail.ru



ЕЩЁ 73% МАМИНЫХ ИСТОРИЙ

КАК ВАЖНО ЭТО СОХРАНИТЬ!

Защищая то, что действительно имеет значение

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

↓ 26%

снижению риска сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда и инсульта^{1,1}

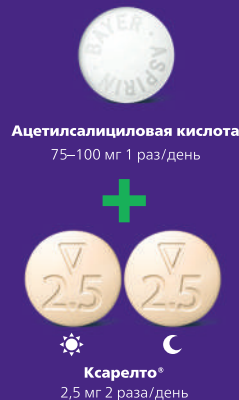
↓ 23%

снижению риска смерти от всех причин^{1,1}

↓ 44%

снижению риска инсульта^{1,1}

Благоприятный профиль безопасности без статистически значимого повышения частоты наиболее тяжелых кровотечений^{1,1}



КСАРЕЛТО®. Международное непатентованное или группировочное наименование: ривароксабан. Лекарственная форма: таблетки покрытые пленочной оболочкой. 1 таблетка покрытая пленочной оболочкой содержит 2,50 мг ривароксабана микроинкапсулированного. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ.** Профилактика смерти вследствие сердечно-сосудистых причин, инфаркта миокарда и тромбоза венозной системы у пациентов после острого коронарного синдрома (ОКС), протекающего с повышением кардиоспецифических биомаркеров, в комбинационной терапии с ацетилсалициловой кислотой или с ацетилсалициловой кислотой и тиклопидином. Профилактика острой ишемии конечностей и общей смертности у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) или заболеваниями периферических артерий (ЗПА) в комбинационной терапии с ацетилсалициловой кислотой. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Повышенная чувствительность к ривароксабану или любому его фармакологическому веществу, входящему в состав препарата; клинически значимые активные кровотечения (например, внутричерепное кровоизлияние, желудочно-кишечное кровотечение); заболевания печени, протекающие с коагулопатией, ведущей к клинически значимому риску кровотечения, в том числе цирроз печени и нарушения функции печени класса B и C по классификации Чайлд-Пью; беременность и период грудного вскармливания; детский и подростковый возраст до 18 лет (эффективность и безопасность для пациентов данной возрастной группы не установлены); тяжелая степень нарушения функции почек (КлКр < 15 мл/мин) (клинические данные о применении ривароксабана у данной категории пациентов отсутствуют); лечение ОКС при помощи антиагрегантов у пациентов, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку; сопутствующая терапия камили-либо другими антикоагулянтами, например, нефракционированным гепарином, низкомолекулярными гепаринами (энноксапарин, далтепарин и др.), производными гепарина (фондапаринукс и др.), пероральными антикоагулянтами (варфарин, апиксабан, дабигатран и др.), кроме случаев перехода с или на ривароксабан или при применении нефракционированного гепарина в дозах, необходимых для обеспечения функциональности центрального венозного или артериального катетера, наследственная непереносимость лактозы или галактозы (например, врожденный дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция), поскольку в состав данного лекарственного препарата входит лактоза. **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ:** При лечении пациентов с повышенным риском кровотечения (в том числе при врожденной или приобретенной склонности к кровотечениям, неконтролируемой тяжелой артериальной гипертензии, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки в стадии обострения, недавно перенесенной острой язве желудка и 12-перстной кишки, сосудистой ретинопатии, недавно перенесенной внутричерепной или внутрикраниальной кровоизлиянии, при наличии известных аномалий сосудов спинного или головного мозга, после недавно перенесенной операции на головном, спинном мозге или глазах, при наличии бронхоэктазов или легочного кровотечения в анамнезе). При лечении пациентов со средней степенью нарушения функции почек (КлКр 30–49 мл/мин), получающих одновременно препараты, повышающие концентрацию ривароксабана в плазме крови. При лечении пациентов с легкой 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 антиромботические 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, кетоконазолом, итраконазолом, вориконазолом и позконазолом) или ингибиторами протазы ВИЧ (например, ритонавиром). Пациенты с тяжелой степенью нарушения функции почек (КлКр 15–29 мл/мин) или повышенным риском кровотечения и пациенты, получающие сопутствующее системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы или ингибиторами протазы ВИЧ, после начала лечения должны находиться под пристальным контролем для своевременного обнаружения осложнений в форме кровотечения. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Учитывая механизм действия, применение препарата Ксарелто® может быть связано с повышенным риском сырых или явных кровотечений из любых тканей и органов, которые могут привести к развитию постгеморрагической анемии. Риск развития кровотечения может увеличиваться у пациентов с тяжелой неконтролируемой артериальной гипертензией и/или при совместном применении с препаратами, влияющими на гемостаз. Признаки, симптомы и тяжесть (включая возможный летальный исход) могут варьировать в зависимости от источника и степени и выраженности 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, как следствие анемии, наблюдаются симптомы ишемии миокарда, такие, как боль в грудной клетке или стенокардия. Наиболее частыми НЛР у пациентов, применявших препарат, являлись кровотечения. Также часто отмечаются анемия (включая соответствующие лабораторные показатели), головокружение, головная боль, кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву), снижение артериального давления, гематома, носовое кровотечение, кровоизлияние десен, желудочно-кишечное кровотечение (включая ректальное кровотечение), боль в области желудочно-кишечного тракта и в животе, диспепсия, тошнота, запор, диарея, рвота, кожный зуд (включая нечастые случаи генерализованного зуда), кожная сыпь, экзема, кожные и подкожные кровоизлияния, боль в конечностях, кровотечение из урогенитального тракта (включая гематурию и меноррагию), нарушение функции почек (включая повышение концентрации креатинина крови, повышение концентрации мочевины крови), лихорадка², периферический отек, снижение общей мышечной силы и тонуса (включая слабость и астению), повышение активности печеночных трансаминаз, кровотечение после медицинской манипуляции (включая послеоперационную анемию и кровотечение из раны), гематома.
¹наблюдались преимущественно после больших ортопедических операций на нижних конечностях, ²наблюдались при лечении ВТЗ как очень часто у женщин в возрасте <55 лет.

Регистрационный номер: ЛП-002318. Актуальная версия инструкции от 29.08.2019. Производитель: Байер АГ, Германия. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению.

¹По данным субанализа исследования COMPASS у пациентов со стабильным течением ИБС в сравнении с монотерапией ацетилсалициловой кислотой.

^{1,1}Фатальные, внутричерепные, кровотечения в жизненно важные органы, ИБС – ишемическая болезнь сердца. T. Connolly SJ, Ezekowitz JW, Bosch J, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2017; doi: 10.1016/S0140-6736(17)3458-3.

PP-XAR-RU-0359-1



АО «БАЙЕР». 107113, Россия, Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2. Тел.: +7 (495) 231 1200. www.pharma.bayer.ru

Рекламa



Оригинальная статья/Original article

Хромогенный антиХа-тест: соотношение между единицами активности гепарина и концентрацией апиксабана и ривароксабана

Е.В. Титаева[✉], ORCID: 0000-0001-5271-9074, e-mail: evlti@mail.ru

А.Б. Добровольский, ORCID: 0000-0001-5397-6857, e-mail: abdobrovolsky@inbox.ru

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

Резюме

Введение. Терапия прямыми оральными антикоагулянтами (ПОАК) не требует лабораторного контроля, однако необходимость определения уровня антикоагуляции может потребоваться для выбора тактики лечения при развитии большого кровотечения или необходимости выполнения срочной операции.

Целью этого экспериментального исследования являлось изучение взаимосвязи между остаточной активностью фактора Ха (ФХа), единицами антиХа-активности гепаринов низкой молекулярной массы (ГНММ) и концентрацией в плазме апиксабана и ривароксабана в хромогенном тесте на антиХа-активность плазмы.

Материал и методы. Концентрированные растворы ПОАК были получены экстракцией апиксабана метанолом, а ривароксабана диметилсульфоксидом из измельченных таблеток. Полученные растворы добавляли к пулу плазм доноров до конечных концентраций ингибиторов в диапазоне от 10 до 100 нг/мл плазмы. Определение антиХа-активности выполнялось на анализаторе STA-compat с использованием набора реактивов Liquid anti-Xa, протокола анализа и калибраторов, предназначенных для контроля терапии ГНММ. Влияние на динамику образования тромбина исследовали с помощью теста генерации тромбина (ТГТ) с использованием в качестве триггера PPR-reagent (конечные концентрации тканевого фактора – 5 пМ, а фосфолипидов – 4 мкМ). Кривые ТГТ анализировали с помощью программы Thrombinoscope.

Результаты. Показано, что в варианте теста на антиХа-активность, предназначенном для контроля терапии ГНММ, наблюдается высокая корреляция ($R^2 > 0,98$) между логарифмом остаточной активности фактора Ха и содержанием апиксабана и ривароксабана в диапазоне от 10 до 80 нг/мл и 50 нг/мл, принятые в качестве «отрезных точек» для определения тактики лечения в экстренных случаях. Показано также, что апиксабан и ривароксабан в дозах, равных как по концентрации, так и по антиХа-активности различаются по влиянию на динамику образования и инактивации тромбина в ТГТ.

Заключение. В варианте теста на антиХа-активность ГНММ измеряемый диапазон апиксабана и ривароксабана включает концентрации 30 нг/мл и 50 нг/мл, принятые в качестве «отрезных точек» для определения тактики лечения в экстренных случаях. Однако отсутствие сертифицированных калибраторов ПОАК ограничивает возможность использования этого теста в клинической практике.

Ключевые слова: апиксабан, ривароксабан, антиХа-активность, тест генерации, тромбин

Для цитирования: Титаева Е.В., Добровольский А.Б. Хромогенный антиХа-тест: соотношение между единицами активности гепарина и концентрацией апиксабана и ривароксабана. *Атеротромбоз*. 2020;(2):96-104. doi: 10.21518/2307-1109-2020-2-96-104.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Chromogenic anti-Xa test: the ratio between heparin activity units and concentration of apixaban and rivaroxaban

Elena V. Titaeva[✉], ORCID: 0000-0001-5271-9074, e-mail: evlti@mail.ru

Anatoly B. Dobrovolsky, ORCID: 0000-0001-5397-6857, e-mail: abdobrovolsky@inbox.ru

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

Abstract

Introduction. The direct oral anticoagulants (DOC) therapy does not require a laboratory control; however, it may be required to determine the anticoagulation level to choose a treatment strategy if a large bleeding is developing or emergency surgery is needed.

The objective of this experimental study was to investigate the relationship between the residual factor Xa (FXa) activity, anti-Xa activity units of low molecular weight heparins (LMWH), and the apixaban and rivaroxaban plasma concentrations in a chromogenic anti-Xa assay.

Material and methods. Concentrated DOC solutions were prepared by extracting apixaban and rivaroxaban from crushed tablets using methanol and dimethyl sulfoxide, respectively. The resulting solutions were added to the donor plasma pool until final inhibitor concentrations are achieved in the range from 10 to 100 ng/ml plasma. Anti-Xa activity was determined using an STA-compact analyser and the Liquid anti-Xa reagent kit, an analysis protocol, and calibrators designed to control the LMWH therapy. The effect on the thrombin formation dynamics was investigated using the thrombin generation test (TGT) and the PPR reagent as a trigger (final concentrations of tissue factor are 5 pM, and those of phospholipids are 4 μM). TGT curves were analysed using the Thromboscope program.

Results. It was shown that in the anti-Xa activity test version designed to control the LMWH therapy, there is a high correlation ($R^2 > 0.98$) between the logarithm of the residual factor Xa activity and the content of apixaban and rivaroxaban in the range from 10 to 80 ng/ml. Rivaroxaban shows about 1.5 times more anti-Xa activity than apixaban at equal concentrations. It was also shown that apixaban and rivaroxaban at doses equal both in concentration and in anti-Xa activity differ in their effect on the thrombin formation dynamics and thrombin inactivation in the TGT.

Conclusion. In the LMWH anti-Xa activity test version, the measured range of apixaban and rivaroxaban includes 30 ng/ml and 50 ng/ml concentrations taken as “cut-off points” to determine the treatment tactics in emergency cases. However, the lack of certified DOC calibrators limits the use of this test in clinical practice.

Keywords: apixaban, rivaroxaban, anti-Xa activity, generation test, thrombin

For citation: Titaeva E.V., Dobrovolsky A.B. Chromogenic anti-Xa test: the ratio between heparin activity units and concentration of apixaban and rivaroxaban. *Aterotromboz = Atherothrombosis*. 2020;(2):96-104. (In Russ.) doi: 10.21518/2307-1109-2020-2-96-104

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

ВВЕДЕНИЕ

Результаты больших рандомизированных исследований и последующий опыт лечения показали, что терапия стандартными дозами прямых пероральных антикоагулянтов (ПОАК) по эффективности и безопасности как минимум не уступает контролируемой по МНО терапии варфарином [1, 2]. Поэтому в большинстве случаев лечение ПОАК не требует лабораторного контроля. Однако определение уровня антикоагуляции может потребоваться для выбора тактики лечения в ряде неотложных ситуаций: при развитии большого кровотечения, необходимости выполнения срочной операции или проведения тромболитизиса [3]. Универсальным методом, позволяющим определять с высокой чувствительностью и специфичностью концентрацию практически любого ПОАК, является использование тандема: жидкостной хроматограф высокого разрешения и масс-спектрометр [4]. Однако этот метод требует специального оборудования и поэтому он вряд ли может быть рекомендован для экстренного определения уровня ПОАК.

Возможность использования рутинных коагулогических тестов для определения

уровня ПОАК изучалась в многочисленных работах [5–9]. В целом эти исследования показали, что 1) протромбиновый тест, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) и тромбоэластография, которые входят в число экстренно выполняемых тестов, обладают умеренной чувствительностью и специфичностью к ПОАК; 2) результат в значительной степени зависит от используемых реактивов. Поэтому эти тесты в лучшем случае могут использоваться только для выявления случаев чрезмерного накопления ПОАК.

Тромбиновое время (ТВ) в стандартном варианте выполнения теста обладает очень высокой чувствительностью к дабигатрану, и даже при его субтерапевтических концентрациях может наблюдаться значительное удлинение ТВ. К счастью, эта сторона проблемы легко решается путем разведения исследуемого образца нормальной плазмой [10]. Приемлемым для экстренного определения концентрации ингибиторов фактора Ха представляется хромогенный тест «антиХа-активность», который уже в течение длительного времени используется для определения уровня гепаринов. Результат

анализа выдается в международных единицах активности гепарина на 1 мл плазмы (МЕ/мл), которые вычисляются по калибровке, построенной с использованием плазм, содержащих стандартные количества гепаринов [11].

Целью этого исследования являлось изучение взаимосвязи между остаточной активностью фактора Ха (ФХа) и концентрацией в плазме двух его прямых ингибиторов – аписабана и ривароксабана при использовании методики анализа и калибраторов, предназначенных для определения гепаринов низкой молекулярной массы (ГНММ).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Определение антиХа-активности выполнялось на анализаторе STA-compact с использованием набора реактивов Liquid anti-Xa, Multi Per Calibrator для построения калибровочного графика и контрольных плазм PreciClot I с нормальным уровнем факторов свертывания производства Diagnostica Stago (Франция).

Методика определения антиХа-активности заключается в смешивании исследуемой плазмы с раствором хромогенного субстрата, инкубации смеси при 37 °С для выравнивания температуры, затем добавляется предварительно прогретый раствор ФХа и по скорости расщепления хромогенного субстрата определяется остаточная активность ФХа. Основное отличие между методиками определения уровня гепаринов и ПОАК заключается в разном соотношении между исследуемой плазмой и количеством добавляемого ФХа. В вариантах теста Diagnostica Stago при определении ГНММ это соотношение в ~5 раз выше, чем при определении ПОАК. Обычно соотношение между компонентами реакционной смеси подбирается таким образом, чтобы при использовании стандартного объема плазмы большинство измерений у больных попадали в пределы калибровки. Следствием увеличения удельного объема плазмы будет сдвиг измеряемой области концентрации ПОАК в сторону низких значений.

Растворы ПОАК были получены путем экстракции аписабана метанолом (2,5 мл на таблетку 2,5 мг), а ривароксабана – диметилсульфоксидом (1,5 мл на таблетку 15 мг) из измельченных в стеклянном гомогенизаторе таблеток. Для удаления нерастворимых наполнителей суспензию центрифугировали 5 мин при 10000 об/мин. Супернатант разводили исходным растворителем до получения концентрации 5 мкг ингибитора на 1 мл раствора. Далее этот раствор добавляли к реконструированным плазмам PreciClot I с нормальным содержанием факторов свертывания крови до конечных концентраций исследуемых ингибиторов в диапазоне от 10 до 100 нг на 1 мл плазмы.

Для сравнительного анализа влияния ГНММ и ПОАК на динамику образования тромбина использовали тест генерации тромбина (ТГТ). Измерения проводили на планшетном флуориметре Fluoroscan Ascent производства ThermoLab Systems (Финляндия) по стандартной методике с использованием в качестве триггера PPR-reagent, обеспечивающего конечные концентрации тканевого фактора – 5 пМ, а фосфолипидов – 4 мкМ. Кривые ТГТ анализировали с помощью программы Thrombinscope производства Thrombinscope BV (Нидерланды).

РЕЗУЛЬТАТЫ

АнтиХа-активность. По стандартному протоколу анализа тест на антиХа-активность гепаринов калибруется в пределах от 0 до 2 МЕ/мл. Зависимость между уровнем ГНММ в плазме и остаточной активностью добавленного ФХа описывается логарифмическим уравнением. Для использованной серии калибраторов высокий уровень корреляции сохранялся при инактивации до 85% добавленного ФХа, которая достигалась при уровне гепаринов до 1,8 МЕ на 1 мл плазмы (рис. 1А).

В зависимости от показаний, промежуток времени от инъекции до забора крови и назначаемого препарата терапевтический диапазон

для ГНММ варьирует от 0,2 до 1,2 МЕ/мл [12]. В этом диапазоне активности ГНММ ингибируется от 25 до 75% добавленного ФХа. При использовании плазм, содержащих ПОАК, такое снижение активности ФХа наблюдается при концентрациях ривароксабана или апиксабана до 80 нг/мл. Такие концентрации соответствуют нижней границе терапевтического диапазона и у больных с нормальным метаболизмом ПОАК определяются на минимуме действия (перед приемом очередной дозы препаратов) [13].

Как и в случае гепаринов, зависимость остаточной активности ФХа, определяемой по скорости расщепления хромогенного субстрата, от концентрации ПОАК описывается логарифмическими уравнениями (рис. 1Б, В). При этом уровень антиХа-активности в МЕ/мл плазмы, которая вычисляется анализатором по калибровочному графику для ГНММ, линейно повышается с увеличением концентрации как апиксабана, так и ривароксабана. Графики различаются по наклону, и при равных концентрациях ривароксабан проявляет в этом тесте примерно в 1,5 раза большую антиХа-активность, чем апиксабан (рис. 2).

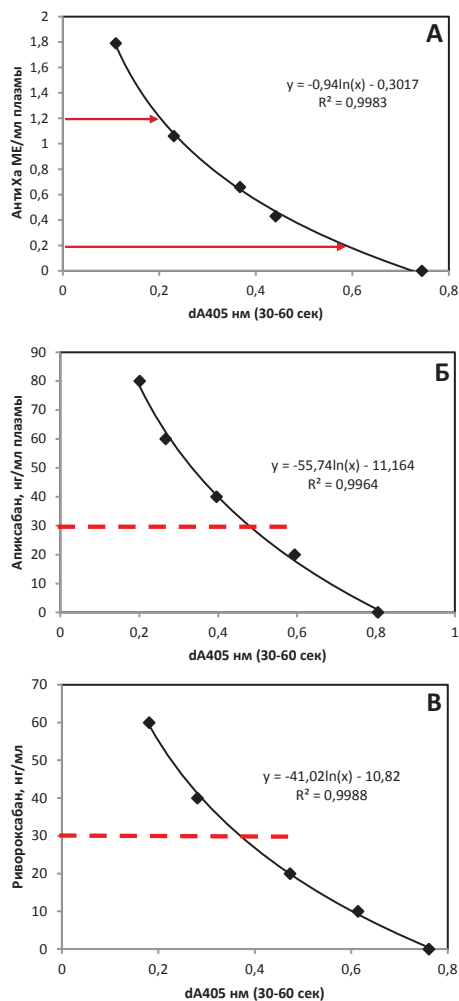
В качестве безопасного для проведения инвазивных вмешательств с высоким риском кровотечения было принято считать уровень ПОАК ниже 30 нг/мл [13–15]. Из уравнений, приведенных на рис. 2, следует, что для использованного в данной работе набора реактивов Liquid anti-Ха пороговое значение антиХа в эквивалентах активности ГНММ составляет $\leq 0,44$ МЕ/мл для апиксабана и $\leq 0,65$ МЕ/мл для ривароксабана. Важно подчеркнуть, что у больных, получающих ГНММ, такие величины антиХа-активности соответствуют терапевтическому уровню антикоагуляции.

ВЛИЯНИЕ НА ДИНАМИКУ ОБРАЗОВАНИЯ ТРОМБИНА

Апиксабан и ривароксабан значительно отличаются от ГНММ по влиянию на динамику

РИСУНОК 1. Зависимость остаточной активности ФХа в тесте Liquid anti-Ха от концентрации ГНММ (А), апиксабана (Б) и ривароксабана (В)

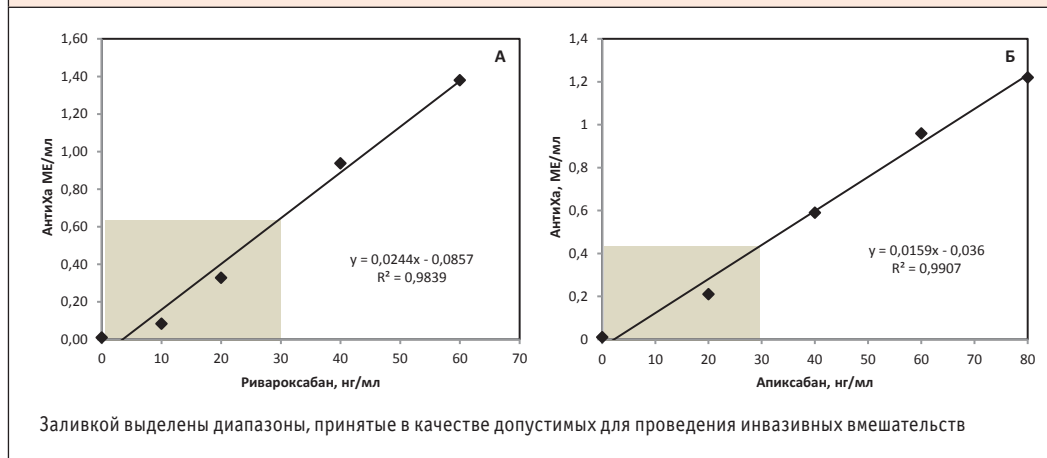
FIGURE 1. Dependence of the residual Fxа activity in the Liquid anti-Ха test on the concentration of LMWH (А), apixaban (Б), and rivaroxaban (С)



Стрелками на панели А отмечены верхняя и нижняя границы терапевтического диапазона для ГНММ, а пунктирными линиями на панелях Б и В – пограничное значение концентрации ПОАК, принятое как допустимое для проведения инвазивных вмешательств высокого риска кровотечений

РИСУНОК 2. Соотношение между концентрацией апиксабана (А) и ривароксабана (Б) и антиХа-единицами активности ГНММ в тесте Liquid anti-Xa

FIGURE 2. The relationship between the concentration of apixaban (A) and rivaroxaban (B) and LMWH activity anti-Xa units in the Liquid anti-Xa test



образования тромбина в ТГТ (рис. 3, табл.). В наибольшей степени это проявляется по влиянию на эндогенный тромбиновый потенциал (ЭТП), который определяется по площади под кривой, отражающей динамику изменения активности тромбина в ходе реакции. Повышение уровня ГНММ до 0,6 МЕ/мл приводит к 4-кратному снижению ЭТП, в то время как апиксабан и ривароксабан в концентрациях, проявляющих такую же, как и ГНММ, величину антиХа-активности в хромогенном тесте,

снижают ЭТП лишь на 15–20%. Основное влияние таких концентраций ПОАК заключается в снижении пика тромбина и удлинении временных показателей ТГТ.

На панели А показано влияние равных концентраций, а на панели Б – равных по величине антиХа-активности доз апиксабана и ривароксабана. Каждая кривая построена по средним значениям измерений трех параллельных проб с использованием одного пула плазм и разведения триггера

РИСУНОК 3. Влияние ГНММ и ПОАК на динамику образования и инактивации тромбина

FIGURE 3. Influence of LMWH and DOC on the thrombin formation and inactivation dynamics

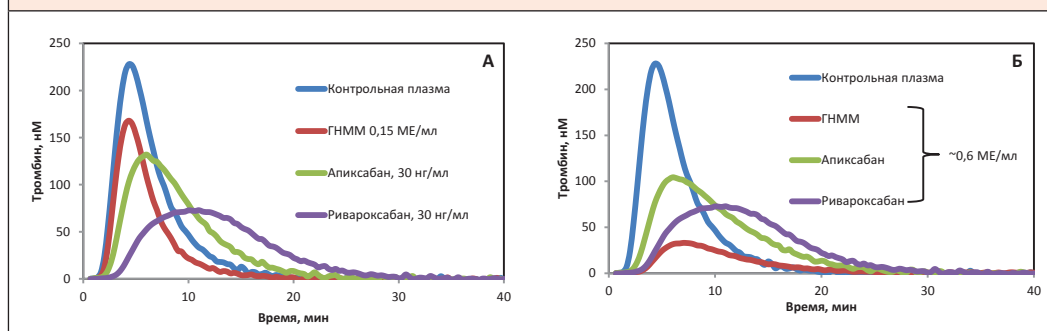


ТАБЛИЦА. Количественные характеристики кривых ТГТ, представленных на рис. 3. Данные представлены в виде $M \pm SD$

TABLE. The quantitative characteristics of the TGT curves shown in Fig. 3. Data are presented as $M \pm SD$

Показатель	ГНММ 0,6 МЕ/мл	ГНММ 0,15 МЕ/мл	Апиксабан 30 нг/мл (0,44 МЕ/мл)	Апиксабан 45 нг/мл (0,6 МЕ/мл)	Ривароксабан 30 нг/мл (0,6 МЕ/мл)	Контрольная плазма
Лag-фаза (мин)	3,33 ± 0,01	2,1 ± 0,01	2,67 ± 0,02	2,84 ± 0,05	3,67 ± 0,07	2,0 ± 0,01
ЭТП (нМ•мин)	314 ± 5,5	771 ± 28,4	1084 ± 11,5	1032 ± 19,3	971 ± 15,5	1205 ± 20,8
Пик (нМ)	33,2 ± 3,56	168 ± 4,3	131 ± 5,7	104,7 ± 5,19	72,4 ± 0,47	228,5 ± 5,52
Время достижения пика (мин)	7,0 ± 0,33	4,33 ± 0,15	6,0 ± 0,15	6,5 ± 0,11	10,3 ± 0,57	4,6 ± 0,16

ОБСУЖДЕНИЕ

Разработка ПОАК, обладающих достаточно широким терапевтическим диапазоном и предсказуемой фармакокинетикой, значительно упростила лечение и длительную профилактику тромботических осложнений. Терапия ПОАК не требует регулярного лабораторного контроля, но определение уровня антикоагуляции, причем срочное, может потребоваться при развитии большого кровотечения или необходимости выполнения инвазивных вмешательств, связанных с высоким риском кровотечения [3].

Необходимость срочного выполнения однократных анализов накладывает ряд требований к методу. Помимо высокой стабильности реагентов, он должен также обеспечивать возможность быстрого получения результата и выполнения на оборудовании, которым обычно оснащены экспресс-лаборатории клиник. В целом этим требованиям отвечает хромогенный тест на антиХа-активность, который первоначально разрабатывался для контроля терапии ГНММ. Тест может выполняться на любом термостатируемом фотометре, время анализа после получения плазмы составляет ~5 мин. Ведущие производители коагулологических диагностикумов выпускают готовые к работе (жидкие) реактивы, сохраняющие стабильность в течение нескольких месяцев при адекватном хранении.

После внедрения в практику ПОАК были разработаны модификации теста «антиХа-активность», которые при использовании соответствующих калибраторов обеспечивают количественное определение каждого из ингибиторов ФХа. Однако на данный момент внедрение в практику этих модификаций теста в наших лабораториях лимитируется отсутствием сертифицированных калибраторов. Поэтому первоочередными задачами этого исследования были установление диапазона концентраций апиксабана и ривароксабана, измеряемого в предназначенном для определения ГНММ варианте теста «антиХа-активность», и определение соотношения между концентрацией ПОАК и антиХа-единицами активности ГНММ. Наши эксперименты показали, что в этом варианте постановки теста остаточная активность ФХа монотонно снижается с высокой корреляцией ($R^2 > 0,99$) с повышением концентрации ПОАК от 0 до 80 нг/мл (рис. 1Б, В). Этот диапазон включает и субтерапевтические концентрации, что свидетельствует о возможности использования данного теста в экстренных ситуациях для определения риска кровотечения при инвазивных вмешательствах или целесообразности назначения антидота при больших кровотечениях.

Высокая чувствительность теста «антиХа-активность» к ПОАК обусловлена тем, что в этом тесте апиксабан и ривароксабан эффективно

ингибируют связывание и расщепление существенных низкомолекулярных субстратов, взаимодействующих, как и прямые ингибиторы ФХа, только с активным центром фермента. Этим объясняется и кажущийся высоким (в эквивалентах ГНММ) уровень пороговой антиХа-активности, который составил $\leq 0,44$ МЕ/мл для аписабана и $\leq 0,65$ МЕ/мл для ривароксабана. При лечении ГНММ такие величины антиХа-активности соответствуют терапевтическому уровню антикоагуляции [12]. Однако необходимо подчеркнуть, что прямое сравнение ПОАК и гепаринов по антиХа-активности не является корректным, т.к. они существенно различаются по механизму действия. Гепарины ускоряют *необратимую* инактивацию антитромбином всех протеаз (хотя и в разной степени) системы свертывания, а ПОАК являются *обратимыми* ингибиторами только одного из ферментов – тромбина или ФХа.

Антикоагулянтное действие ПОАК определяется тем, насколько эффективно они могут конкурировать с физиологическими субстратами за связывание с активным центром фермента. Скорость активации протромбина в полном протромбиназном комплексе на пять порядков выше, чем свободным ФХа [16]. Такое повышение эффективности активации при образовании протромбиназного комплекса обеспечивается наличием множественных участков взаимодействия протромбина с факторами Ха и Va на поверхности фосфолипидных мембран, из которых аписабан и ривароксабан могут конкурировать только с участком протромбина, связывающимся с активным центром ФХа. Существенные различия между ПОАК и ГНММ в механизме ингибирования проявляются в разном соотношении между антиХа (определяемой по ингибированию амидолитической активности ФХа) и антикоагулянтной (определяемой по ингибированию системы свертывания крови) активностями. В ТГТ, в котором ФХа образуется в результате активации системы

свертывания крови, а его субстратом является протромбин, ГНММ в большей степени снижает образование тромбина, чем эквивалентные по уровню антиХа-активности дозы аписабана и ривароксабана. Более того, аписабан и ривароксабан в равных как по концентрации, так и по антиХа-активности дозах также различаются по влиянию на динамику образования тромбина. Наличие заметных расхождений между антиХа и антикоагулянтной активностями прямых ингибиторов ФХа было отмечено и в других работах [17–19].

В заключение отметим, что возможность использования хромогенного теста «антиХа-активность» для экстренного определения уровня прямых ингибиторов ФХа в критических ситуациях изучалась во многих работах [20–25].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В целом результаты этих исследований, как и наших экспериментов, показали, что:

1) в варианте, предназначенном для определения уровня ГНММ, этот тест обладает достаточной чувствительностью для выявления в плазме клинически значимых концентраций (≥ 30 нг/мл) прямых ингибиторов ФХа;

2) прямые ингибиторы ФХа значительно различаются как по уровню антиХа-активности, так и по влиянию на динамику образования тромбина;

3) величина антиХа-активности зависит не только от концентрации ингибиторов, но и от используемого реактива (источника ФХа и хромогенного субстрата). Отсутствие сертифицированных калибраторов ограничивает возможность использования хромогенного теста «антиХа-активность» для экстренного определения уровня прямых ингибиторов в критических ситуациях.

Поступила / Received 27.10.2020

Поступила после рецензирования / Revised 14.11.2020

Принята в печать / Accepted 15.11.2020

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Hirschl M., Kundi M. Safety and efficacy of direct acting oral anticoagulants and vitamin K antagonists in nonvalvular atrial fibrillation – a network meta-analysis of real-world data. *Vasa*. 2019;48(2):134–147. doi: 10.1024/0301-1526/a000746.
2. Явелов И.С. К вопросу о безопасности прямых пероральных антикоагулянтов: результаты сопоставления аписабана и варфарина. *Атеротромбоз*. 2018;(2):54–67. doi: 10.21518/2307-1109-2018-2-54-67.
Yavelov I.S. On the issue of the safety of direct oral anticoagulants: the results of the comparison of apixaban and warfarin. *Atherothrombosis*. 2018;(2):54–67. doi: 10.21518/2307-1109-2018-2-54-67.
3. Raval A.N., Cigarroa J.E., Chung M.K., Diaz-Sandoval L.J., Diercks D., Piccini J.P. et al. Management of Patients on Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in the Acute Care and Periprocedural Setting. A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135(10):e604–e633. doi: 10.1161/CIR.0000000000000477.
4. Schmitz E.M.H., Boonen K., van den Heuvel D.J.A., van Dongen J.L.J., Schellings M.W.M., Emmen J.M.A. et al. Determination of dabigatran, rivaroxaban and apixaban by ultra-performanceliquid chromatography – tandem mass spectrometry (UPLC-MS/MS) and coagulation assays for therapy monitoring of novel direct oral anticoagulants. *J Thromb Haemost*. 2014;12(10):1636–1646. doi: 10.1111/jth.12702.
5. Tripodi A., Ageno W., Ciaccio M., Legnani C., Lippi G., Manotti C. et al. Position Paper on laboratory testing for patients on direct oral anticoagulants. A Consensus Document from the SISET, FCSA, SIBioC and SIPMeL. *Blood Transfus*. 2018;16(5):462–470. doi: 10.2450/2017.0124-17.
6. Samuelson B.T., Cuker A., Siegal D.M., Crowther M., Garcia D.A. Laboratory Assessment of the Anticoagulant Activity of Direct Oral Anticoagulants. A Systematic Review. *Chest*. 2017;151(1):127–138. doi: 10.1016/j.chest.2016.08.1462.
7. Jabet A., Stepanian A., Golmard J.-L., Flaujac C., Joly B.S., Gouin-Thibault I., Siguret V. Are screening tests reliable to rule out direct oral anticoagulant plasmalevels at various thresholds (30, 50, or 100 ng/mL) in emergency situations? *Chest*. 2018;153(1):288–290. doi: 10.1016/j.chest.2017.09.047.
8. Gosselin R.C., Adcock D.M., Bates S.M., Douxfils J., Falavolo E.J., Gouin-Thibault I. et al. International Council for Standardization in Haematology (ICSH) Recommendations for Laboratory Measurement of Direct Oral Anticoagulants. *Thromb Haemost*. 2018;118(03):437–450. doi: 10.1055/s-0038-1627480.
9. Conway S.E., Hwang A.Y., Ponte C.D., Gums J.G. Laboratory and Clinical Monitoring of Direct Acting Oral Anticoagulants: What Clinicians Need to Know. *Pharmacotherapy*. 2017;37(2):236–248. doi: 10.1002/phar.1884.
10. Douxfils J., Mullier F., Robert S., Chatelain C., Chatelain B., Dogné J.-M. Impact of dabigatran on a large panel of routine or specific coagulation assays. Laboratory recommendations for monitoring of dabigatran etexilate. *Thromb Haemost*. 2012;107(05):985–997. doi: 10.1160/TH11-11-0804.
11. Gehrie E., Laposata M. Test of the month: The chromogenic anti-factor Xa assay. *Am J Hematol*. 2012;87(2):194–196. doi: 10.1002/ajh.22222.
12. Garcia DA, Baglin TP, Weitz JI, Samama MM. Parenteral anticoagulants: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e24S–e43S. doi: 10.1378/chest.11-2291.
13. Douxfils J., Ageno W., Samama C.-M., Lessire S., ten Cate H., Verhamme P., Dogné J.-M., Mullier F. Laboratory testing in patients treated with direct oral anticoagulants: a practical guide for clinicians. *J Thromb Haemost*. 2018;16(2):209–219. doi: 10.1111/jth.13912.
14. Dubois V., Dincq A.S., Douxfils J., Ickx B., Samama C.M., Dogné J.-M. et al. Perioperative management of patients on direct oral anticoagulants. *Thromb J*. 2017;15:14. doi: 10.1186/s12959-017-0137-1.
15. Pernod G., Albaladejo P., Godier A., Samama C.M., Susen S., Gruel Y. et al. Management of major bleeding complications and emergency surgery in patients on long-term treatment with direct oral anticoagulants, thrombin or factor-Xa inhibitors: proposals of the working group on perioperative haemostasis (GIHP) — March 2013. *Arch Cardiovasc Dis*. 2013;106(6–7):382–393. doi: 10.1016/j.acvd.2013.04.009.
16. Nesheim M.E., Taswell J.B., Mann K.G. The contribution of bovine Factor V and Factor Va to the activity of prothrombinase. *J Biol Chem*. 1979;254(21):10952–1062. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/500617>.
17. Siddiqui F., Hoppensteadt D., Jeske W., Iqbal O., Tafur A., Fareed J. Factor Xa inhibitory profile of apixaban, batrixaban, edoxaban, and rivaroxaban

- does not fully reflect their biologic spectrum. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2019;25:1076029619847524. doi: 10.1177/1076029619847524.
18. Artang R., Anderson M., Riley P., Nielsen J.D. Assessment of the effect of direct oral anticoagulants dabigatran, rivaroxaban, and apixaban in healthy male volunteers using a thrombin generation assay. *Res Pract Thromb Haemost.* 2017;1(2):194–201. doi: 10.1002/rth2.12044.
 19. Cini M., Legnani C., Testa S., Tripodi A., Cosmi B., Palareti G. An in vitro study to investigate the interference of enoxaparin on plasmalevels of direct oral factor Xa inhibitors measured by chromogenic assays. *Int J Lab Hematol.* 2019;41(3):309–315. doi: 10.1111/ijlh.12974.
 20. Barrett Y.C., Wang Z., Frost C., Shenker A. Clinicallaboratory measurement of direct FXa inhibitors: anti-Xa assay is preferable to prothrombin time assay. *Thromb Haemost.* 2010;104(6):1263–1271. doi: 10.1160/TH10-05-0328.
 21. Beyer J., Trujillo T., Fisher S., Ko A., Lind S.E., Kiser T.H. Evaluation of a Heparin-Calibrated Antifactor Xa Assay for Measuring the Anticoagulant Effect of Oral Direct Xa Inhibitors. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2016;22(5):423–428. doi: 10.1177/1076029616629759.
 22. Billoir P., Barbay V., Joly L.M., Fresel M., Chrétien M.H., Le Cam Duchez V. Anti-Xa Oral Anticoagulant Plasma Concentration Assay in Real Life: Rivaroxaban and Apixaban Quantification in Emergency with LMWH Calibrator. *Ann Pharmacother.* 2019;53(4):341–347. doi: 10.1177/1060028018811657.
 23. Gosselin R.C., Francart S.J., Hawes E.M., Moll S., Dager W.E., Adcock D.M. Heparin-Calibrated Chromogenic Anti-Xa Activity Measurements in Patients Receiving Rivaroxaban: Can This Test Be Used to Quantify Drug Level? *Ann Pharmacother.* 2015;49(7):777–783. doi: 10.1177/1060028015578451.
 24. Margetić S., Čelap I., Brkljačić D.D., Pavlović N., Goreta S.Š., Kobasić I. et al. Chromogenic anti-FXa assay calibrated with low molecular weight heparin in patients treated with rivaroxaban and apixaban: possibilities and limitations. *Biochem Med (Zagreb)* 2020;30(1):010702. doi: 10.11613/BM.2020.010702.
 25. Gosselin R., Grant R.P., Adcock D.M. Comparison of the effect of the anti-Xa direct oral anticoagulants apixaban, edoxaban, and rivaroxaban on coagulation assays. *Int J Lab Hematol.* 2016;38(5):505–513. doi: 10.1111/ijlh.12528.

Информация об авторах:

Титаева Елена Владимировна, к.б.н., старший научный сотрудник отдела клинических проблем атеротромбоза Института кардиологии им. А.Л. Мясникова, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии; 121552, Россия, Москва, 3-я Черепковская ул., д. 15а; Scopus Author ID: 6701595355; Researcher ID: AAN-1972-2020; e-mail: evlti@mail.ru

Добровольский Анатолий Борисович, д.б.н., профессор, главный научный сотрудник отдела клинических проблем атеротромбоза Института кардиологии им. А.Л. Мясникова, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии; 121552, Россия, Москва, 3-я Черепковская ул., д. 15а; Scopus Author ID: 57208095773; Researcher ID: AAN-1918-2020; e-mail: abdobrovolsky@inbox.ru

Information about the authors:

Elena V. Titaeva, Cand. of Sci. (Bio.), Senior Researcher, Department of Clinical Problems in Atherothrombosis, Myasnikov Cardiology Institute, National Medical Research Center of Cardiology; 15a, 3rd Cherepkovskaya St, Moscow, 121552, Russia; Scopus Author ID: 6701595355; Researcher ID: AAN-1972-2020; e-mail: evlti@mail.ru

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; 15a, 3rd Cherepkovskaya St, Moscow, 121552, Russia; Scopus Author ID: 57208095773; Researcher ID: AAN-1918-2020; e-mail: abdobrovolsky@inbox.ru



Оригинальная статья/Original article

Формализованная оценка системной тромбогенности у пациентов с ишемическим инсультом, развившимся на фоне истинной полицитемии

Е.В. Ройтман^{1,2}, ORCID: 0000-0002-3015-9317, e-mail: roitman@hemostas.ru

А.А. Шабалина², ORCID: 0000-0001-9604-7775, e-mail: shabalina@neurology.ru

М.М. Танащян², ORCID: 0000-0002-5883-8119, e-mail: mtanashyan@neurology.ru

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

² Научный центр неврологии; 125367, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80

Резюме

Введение. Имеющиеся публикации о роли гемостазиологических, гемореологических и микроциркуляторных факторов в развитии тромботических осложнений у пациентов с истинной полицитемией (ИП) оставляют открытыми вопросы диагностики и профилактики тромбозов среди пациентов ИП, перенесших ишемический инсульт (ИИ).

Цель. Целью нашего исследования было выявление причин системной тромбогенности и сравнительный анализ применимости основных шкал оценки степени риска развития тромбозов у пациентов с истинной полицитемией, перенесших ишемический инсульт.

Материалы и методы. Обследовано 127 человек (возраст от 42 до 75 лет), из которых 68 пациентов перенесли ишемический инсульт (ИИ) на фоне ИП (I группа), и 59 пациентов перенесли ишемический инсульт, но не имели ИП (II группа). Клинико-лабораторное обследование включало общий анализ крови, исследование реологических характеристик эритроцитов, исследование параметров системы гемостаза и функции эндотелия, определение цитокинов, маркеров воспаления активности ангиогенеза, а также количественное молекулярно-генетическое исследование мутации V617F в гене JAK2. Клиническое обследование включало общий и неврологический осмотры, уточнение клинических факторов риска, сбор анамнеза, а также оценку риска развития венозных тромбозомболических осложнений (ВТЭО) по шкалам Caprini и CHA2DS2-VASc. Все пациенты были обследованы в остром периоде ИИ и спустя 16–18 мес.

Результаты. При оценке неврологических симптомов в остром периоде ИИ в обеих группах средняя оценка по шкале NIHSS и по индексу Бартель статистически значимо не различались между группами. Оценка по шкале Caprini в остром периоде ИИ была в категории «очень высокий риск» (количество баллов > 6) у пациентов обеих групп. При этом во II группе преобладала оценка «8–10 баллов» (68%), тогда как в I группе больных преобладала оценка «11–12 баллов». Оценка по шкале CHA2DS2-VASc в остром периоде ИИ выявила в обеих группах по 12% пациентов с оценкой «3–4 балла» (умеренный риск тромбоза). В I группе частота тромботических осложнений достоверно коррелировала с величиной аллельной нагрузки гена JAK2V617F ($r = 0,236$; $p < 0,05$), а возникновение повторных нарушений мозгового кровообращения с количеством баллов по шкале Caprini ($r = 0,241$; $p < 0,05$), но не по шкале CHA2DS2-VASc. Проведение ROC-анализа для прогноза тромботических осложнений у пациентов I группы позволило установить пороговые значения наиболее информативных лабораторных маркеров: фактор VIII, фактор VII, деформируемость эритроцитов, активированный тромбоингибитор фибринолиза (ТАФИ), количество эритроцитов, количество лейкоцитов, концентрация t-PA, концентрация VEGF-A, концентрация p-тромбомодулина и концентрация ADAMTS-13. При использовании этой панели параметров отношение шансов возникновения тромботических осложнений в отдаленном периоде у пациентов I группы составило 10,3 раза (95% ДИ 7,6–13,8). В конце периода наблюдения установлено, что по шкале Caprini отмечена тенденция к общему снижению суммарного балла, тогда как оценка по шкале CHA2DS2-VASc практически не изменилась.

Заключение. Учитывая роль ИП в формировании системной тромбогенности и, как следствие, в величине риска развития ВТЭО, для более точной характеристики групп риска уместно использовать шкалу Caprini, а также паттерн показателей, включающий величину аллельной нагрузки JAK2V617F и объединенную предиктивную панель лабораторных маркеров. Тем самым это может явиться обоснованием для изменения схем стандартной анти тромботической терапии у таких больных в сторону ее усиления и с учетом особенностей патогенеза рак-ассоциированного тромбоза.

Ключевые слова: истинная полицитемия, ишемический инсульт, венозные тромбозомболические осложнения, оценка риска, анти тромботическая терапия

Для цитирования: Ройтман Е.В., Шабалина А.А., Танащян М.М. Формализованная оценка системной тромбогенности у пациентов с ишемическим инсультом, развившимся на фоне истинной полицитемии. *Атеротромбоз*. 2020;(2):105-114. doi: 10.21518/2307-1109-2020-2-105-114.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Formalised assessment of systemic thrombogenicity in patients with Polycythemia vera suffered an ischemic stroke

Eugene V. Roitman^{1,2}, ORCID: 0000-0002-3015-9317, e-mail: roitman@hemostas.ru

Alla A. Shabalina², ORCID: 0000-0001-9604-7775, e-mail: shabalina@neurology.ru

Marine M. Tanashyan², ORCID: 0000-0002-5883-8119, e-mail: mtanashyan@neurology.ru

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

²Research Center of Neurology; 80, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125367, Russia

Abstract

Introduction. Thrombosis diagnosis and prevention in patients with Polycythemia vera (PV) suffered an ischemic stroke (IS) are still open. The aim was to find the reasons for systemic thrombogenicity and to compare the applicability of the main scales assessing thrombosis risk in patients with PV suffered IS.

Materials and methods. We followed up 127 people (42-75 y.o.), of which 68 were patients with PV suffered IS (group I) and 59 non-PV-patients with ischemic stroke (group II). Clinical study included common blood analysis, rheological properties of erythrocytes, coagulation and endothelial parameters, cytokines, inflammation markers, angiogenesis markers, and testing for the V617F mutation in the JAK2 gene. The follow up included common and neurological examinations as well, and the assessment of thrombosis risk factors with both Caprini scale and CHA2DS2-VASc scale. All patients were examined twice as in the acute period of IS as well as in 16-18 months.

Results. Between the groups no significant differences were found for the NIHSS average score and for Bartel index as well. The Caprini score belonged to the "very high risk" (score > 6) in both groups in the acute period of IS. At the same time, the score "8-10 points" prevailed in group II (68%) whereas the score "11-12 points" prevailed in group I. In the acute time of IS the CHA2DS2-VASc score revealed 12% of patients from both groups who had a score of "3-4 points" (moderate risk of thrombosis). In group I thrombotic complications rate correlated significantly with the JAK2V617F gene allelic loading ($r = 0.236$; $p < 0.05$), and the development of recurrence cerebrovascular disorders correlated significantly with Caprini score ($r = 0.241$; $p < 0.05$), but not with CHA2DS2-VASc score. Aiming to predict thrombotic complications in PV-patients the threshold (cut off) points were established for those markers as factor VIII, factor VII, red blood cell deformability, thrombin activated fibrinolysis inhibitor (TAFI), red blood cell count, white blood cell count, t-PA, VEGF-A, p-thrombomodulin, and ADAMTS-13. This pattern of parameters showed the odds ratio of thrombotic complications 10.3 (95% CI 7.6-13.8) in PV-patients in the long-term period. At the end of the follow up the Caprini score showed a trend towards a decreasing in total while the CHA2DS2-VASc score remained virtually unchanged.

Conclusion. We assume the accurate assessment of thrombotic risk in patients with Polycythemia vera suffered an ischemic stroke requires a proposed pattern of parameters including the test for JAK2V617F allelic loading and the calculation of Caprini score but not CHA2DS2-VASc score. Final results may provoke to change standard antithrombotic therapy in those patients towards its intensification due to pathogenetic features of cancer-associated thrombosis.

Keyword: polycythemia vera, ischemic stroke, venous thromboembolism, risk assessment, antithrombotic therapy

For citation: Roitman E.V., Shabalina A.A., Tanashyan M.M. Formalised assessment of systemic thrombogenicity in patients with Polycythemia vera suffered an ischemic stroke. *Aterotromboz = Atherothrombosis*. 2020;(2):105-114. (In Russ.) doi: 10.21518/2307-1109-2020-2-105-114

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

ВВЕДЕНИЕ

Современное представление об истинной полицитемии (ИП) позволяет рассматривать ее не только как клональное заболевание, возникающее на уровне стволовой кроветворной клетки, но и как сосудистую патологию вследствие высокой частоты развития различных тромботических осложнений [1]. Тромбозы могут иметь как типичную, так и атипичную локализацию и проявляться в виде

ишемического инсульта (ИИ), инфаркта миокарда, тромбоза глубоких вен или легочной эмболии [2]. Пациенты с ИП обладают в среднем в два раза более высоким риском окклюзивного сужения сосудов [3].

Концепция гетерогенности ишемического инсульта объясняет многообразие этиологических причин и патогенетических механизмов его развития, которые объединяет единый механизм – нарушение микро- и макроциркуляции

в сосудах головного мозга [4, 5]. Имеющиеся публикации о роли гемостазиологических, гемореологических и микроциркуляторных факторов в развитии тромботических осложнений у пациентов с ИП оставляют открытыми вопросы диагностики и профилактики тромбозов среди пациентов, перенесших ишемический инсульт (ИИ) на фоне ИП.

Несомненно, накоплены как базовые знания, так и привычные «инструменты»: различные шкалы для оценки риска тромбообразования [6–8], а также клинические рекомендации как руководящие документы для назначения терапии и профилактики тромбозов при ИП [9].

Практика и опыт показывают, что тромботические события значительно чаще происходят в реальных группах пациентов по сравнению с теми группами, которые были специально отобраны для рандомизированных клинических исследований. Необходимо принимать во внимание, что достаточно часто клинические рекомендации действительны всего лишь для 60–70% «профильных» больных из-за наличия у таких пациентов сложной сопутствующей патологии. Не всегда верное применение шкал и рекомендаций у пациентов с коморбидной патологией является одной из причин сохраняющейся негативной статистики по случаям первичного и вторичного развития тромботических осложнений. Многие патологические изменения у пациентов с ИП и ИИ предопределяют общую тяжесть заболевания, его исходы и прогноз [10]. Определение факторов риска и возможных причин развития тромбгеморрагических осложнений у больных с ИП, перенесших ИИ, позволит выделить группу пациентов, требующих активного наблюдения и проведения профилактической гемокорректорной терапии.

Целью нашего исследования было выявление причин системной тромбогенности

и сравнительный анализ применимости основных шкал оценки степени риска развития тромбозов у пациентов с ишемическим инсультом, в т.ч. развившихся на фоне истинной полицитемии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Общее количество обследованных пациентов составило 127 человек в возрасте от 42 до 75 лет: 68 пациентов с ишемическим инсультом (ИИ) на фоне ИП (I группа – основная) и 59 пациентов с ишемическим инсультом без ИП (II группа – сравнения). Нарушение мозгового кровообращения (НМК) в исследуемых группах пациентов произошло впервые и было подтверждено на основании клинических и нейровизуализационных данных (МРТ головного мозга). Диагноз «истинная полицитемия» был верифицирован в соответствии с критериями ВОЗ ранее – до наступления НМК.

Клинико-лабораторное обследование всех пациентов проводилось в острейшем периоде инсульта и спустя 16–18 мес. Клиническое обследование включало общий и неврологический осмотры, уточнение клинических факторов риска, сбор анамнеза, а также оценку риска развития венозных тромбозов (ВТЭО) по шкалам Caprini [6] и CHA2DS2-VASc [7]. Лабораторное обследование включало:

- определение общего клинического анализа крови с подсчетом лейкоцитарной формулы (Nihon Kohden MEK-7222, Япония);
- исследование реологических характеристик эритроцитов (амплитуда агрегации (Amp) у.е., время образования монетных столбиков (Tf) сек и трехмерных агрегатов (Ts) сек, индекс агрегации (AI) у.е., скорость полной дезагрегации (Y-dis) у.е. – параметр, отражающий силу, необходимую для разрушения эритроцитарных агрегатов и деформируемость эритроцитов (DImax) у.е.) на лазерном оптическом агрегометре эритроцитов LORRCA (Mechatronics, Нидерланды);

- исследование параметров системы гемостаза и функции эндотелия (АДФ – адреналин-индуцированная агрегация тромбоцитов (АДФ-Адр-АТ%), ристоцитин – кофакторная активность фактора Виллебранда (РКА-VWF (%), агрегометр «Биола» (Россия), реагенты «Ренам», «Технология-Стандарт» (Россия); концентрация фибриногена (ФГ, г/л), АЧТВ (сек), протромбиновое время (сек) с выражением результатов в виде МНО (Международного Нормализованного Отношения), содержание D-димера (нг/мл), активности протеинов С (РС, %) и S (PS, %), фактора Виллебранда (А – VWF) (%), плазменных факторов свертывания крови V, VII, VIII, XII (%), антитромбина III (АТ III, %), плазминогена (PLG, %), а²-антиплазмина (PL-IN, %) и фактор Виллебранда антиген (VWF, %) – автоматические коагулометры ACL 9000 и ACL Elite Pro (Instrumentation Laboratory США) с использованием реагентов Instrumentation Laboratory (США) и «РЕНАМ» (Россия);
- определение цитокинов, маркеров воспаления, функции эндотелия и показателей активности ангиогенеза: сосудистого эндотелиального фактора роста А (VEGF-А пг/мл), фактора роста фибробластов-в (bFGF пг/мл), трансформирующего фактора роста бета (TGF-β1 пг/мл), тканевого активатора плазминогена (t-РА нг/мл), ингибитора тканевого активатора плазминогена (РАI-1 нг/мл), тканевого фактора (TF пг/мл), металлопротеиназа ADAMTS-13 (ADAMTS-13 мкг/мл), растворимого тромбомодулина (рТМ нг/мл), молекул межклеточной адгезии (sICAM, sVCAM), активируемого тромбином ингибитора фибринолиза (ТАFI %), фактора некроза опухоли альфа (TNF-α пг/мл), интерлейкинов 1-β и -6 (IL-1β пг/мл, IL-6 пг/мл), эндотелина-1 (пг/мл), оксида азота (NO мкмоль/л) по разности концентрации нитратов (NO₃- мкмоль/л) и нитритов (NO₂- мкмоль/л) методом ELISA, наборы реагентов eBioscience Bender

MedSystems (Австрия), Technoclone (Австрия), Cloud Clone Corporation (США, Китай), R&D Systems (США, Китай), Cayman Ataxia (Индия), Вектор-Бест (Россия), Sekisui Diagnostics (American Diagnostica США);

- количественное молекулярно-генетическое исследование мутации V617F в гене JAK2 – тест-система «ГеноТехнология» (Россия) на realtime ДТ-лайт («ДНК-Технология», Россия).

Статистическая обработка полученных результатов была произведена с использованием статистического пакета STATISTICA 10 (StatSoft Inc., США). Количественные признаки описывались с помощью медианы и квартилей. Качественные данные представлялись в виде абсолютных частот и процентов. Для сравнения групп по количественному признаку использовались непараметрические тесты Манна – Уитни. Для сравнения групп по качественным признакам использовались двусторонний точный критерий Фишера и тест хи-квадрат. Для оценки взаимосвязи количественных признаков между собой рассчитывался коэффициент корреляции Пирсона. Критический уровень значимости принимался равным 0,05. Для оценки предсказательной способности отдельных показателей в развитии ожидаемых исходов использовали бинарную логистическую регрессию. Адекватность подобранной логистической модели дополнительно оценивали посредством ROC-анализа по предсказанной моделью вероятностям (бинарного исхода) с определением их чувствительности, специфичности и площади под кривой.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Среди сопоставимых по полу и возрасту пациентов обеих групп преобладали женщины (I группа – 64%; II – 67%). Сахарный диабет и курящие пациенты в значительной степени реже встречались в группе с ИИ и ИП. Дислипидемия наблюдалась у 25% больных в группе пациентов с ИИ без сопутствующей ИП и только в 3% случаев у больных с ИИ и ИП (табл. 1).

Средняя оценка по шкале NIHSS и по индексу Бартель в остром периоде ИИ статистически значимо не отличались между пациентами основной группы и группы сравнения. Достоверных отличий между группами пациентов по основным неврологическим симптомам в остром периоде НМК также выявлено не было.

Оценка по шкале Caprini в остром периоде ИИ у пациентов обеих групп была в категории «очень высокий риск» (количество баллов > 6) (табл. 2).

При этом в группе ИИ преобладала оценка «8–10 баллов» (68%), преимущественно

сформированная факторами, имеющими вес 1 и реже 2 балла, тогда как в группе ИИ с ИП больных с такой оценкой было существенно меньше, но выявилась подгруппа с оценкой «11–12 баллов», образованной суммарно большим количеством факторов риска.

Важным аспектом для оценки этих результатов является понимание того, что количество баллов здесь характеризует не только и не столько собственно «риск развития», сколько отражает выраженность сложившейся тромбогенной ситуации в организме больного.

ТАБЛИЦА 1. Демографические показатели и факторы риска развития ишемического инсульта
TABLE 1. Demographic data and risk factors for ischemic stroke

Показатели	ИИ + ИП (n = 68)	ИИ (n = 59)	P
Возраст (Mean ± SD)	58 ± 13,5	62 ± 7,2	0,111
Пол (n, %): женский мужской	44 (64%) 24 (36%)	40 (67%) 22 (33%)	0,623 0,355
Сахарный диабет 2-го типа (n, %): да нет	17 (25%) 51 (75%)	20 (34%) 39 (66%)	0,002
Курение (n, %)	11 (16%)	22 (36%)	0,022
Дислипидемия	2 (3%)	15 (25%)	0,005

Примечания: данные представлены в виде среднего и стандартного отклонения ($M \pm \sigma$) для возраста или в виде n (%) для других показателей, P – уровень значимости различий между группами пациентов; критический уровень значимости $p < 0,05$.

ТАБЛИЦА 2. Оценка риска развития ВТЭО по шкале Caprini
TABLE 2. VTE risk assessment by Caprini scale

Группы обследования	Баллы по шкале риска развития ВТЭО Caprini			
	5–7	8–10	11–12	13–15
	В остром периоде			
ИИ (n = 59), n (%)	2 (4)	40 (68)	16 (28)	1 (2)
ИИ с ИП (n = 68), n (%)	0 (0)	32 (47)	32 (47)	4 (6)
Через 16–18 месяцев				
ИИ (n = 59), n (%)	12 (20)	34 (58)	13 (22)	0 (0)
ИИ с ИП (n = 68), n (%)	0 (0)	27 (40)	38 (56)	3 (4)

Аналогичный анализ рисков, выполненный по шкале CHA2DS2-VASc, продемонстрировал следующие результаты (табл. 3).

В остром периоде ИИ выявлено по 12% больных, имевших оценку «3–4 балла», что характеризуется как умеренный риск развития тромбоза.

Наблюдение за вышеуказанными больными на протяжении 16–18 мес. после развития ИИ позволило зафиксировать у ряда из них различные тромбгеморрагические осложнения, в ряде случаев потребовавшие госпитализации (табл. 4).

Отмечено явное преобладание подобного рода осложнений, в т.ч. их сочетаний у пациентов с коморбидной патологией.

Анализ связи аллельной нагрузки гена JAK2V617F, определенной в конце острого периода ИИ, с тромбгеморрагическими осложнениями в отдаленном периоде показал прямую корреляцию: а) с возникновением тромботических осложнений (коэффициент корреляции Пирсона $r = 0,236$; $p < 0,05$); б) с развитием возникновением повторных НМК (коэффициент корреляции Пирсона $r = 0,241$; $p < 0,05$); в) с величиной риска развития ВТЭО по шкале Caprini (но не по шкале

ТАБЛИЦА 3. Оценка риска развития ВТЭО по шкале CHA2DS2-VASc
TABLE 3. VTE risk assessment by CHA2DS2-VASc scale

Группы обследования	Баллы по шкале риска развития ВТЭО CHA2DS2-VASc				
	1–2	3–4	5	6–7	8–9
	В остром периоде				
ИИ (n = 59), n (%)	0 (0)	7 (12)	11 (19)	25 (42)	16 (27)
ИИ + ИП (n = 68), n (%)	0 (0)	8 (12)	12 (18)	36 (52)	12(18)
	Через 16–18 мес.				
ИИ (n = 59), n (%)	0 (0)	5(8)	8 (14)	29 (50)	17 (28)
ИИ + ИП (n = 68), n (%)	0 (0)	6 (9)	10 (15)	24 (35)	28 (41)

ТАБЛИЦА 4. Тромбгеморрагические осложнения у пациентов обследованных групп, выявленные при повторном обследовании через 16–18 мес. после ИИ
TABLE 4. Thrombotic and hemorrhagic complications revealed in 16-18 months after AIS

Осложнения	Группы	I группа ИИ +ИП (n = 67)	II группа ИИ (n = 59)
Тромботические осложнения (n)		28	18
Ишемические НМК		16	10
Тромбоз вен нижних конечностей		12	8
ТЭЛА		0	0
Геморрагический синдром (n)		20	нд
Кровотечения носовые, десневые, подкожные, геморроидальные		18	нд
Кровотечения ЖКТ		2	1
Сочетание тромбгеморрагических осложнений		7	0

CHA2DS2-VASc). При этом отношение шансов для прогноза повторных НМК у пациентов с ИИ и ИП в отдаленном периоде от уровня аллельной нагрузки гена JAK2V617F в острейшем периоде с пороговым значением 43% составило 2,9 раза (95% ДИ 2,0–3,3), а от величины риска по шкале Caprini с пороговым уровнем 11 баллов составило 2,2 раза (95% ДИ 1,6–2,9).

Анализ факторов острейшего периода, связанных с развитием тромботических осложнений в период 16–18 мес. после перенесенного ИИ, позволил выделить группу наиболее информативных лабораторных маркеров: фактор VIII, фактор VII, деформируемость эритроцитов, активируемый тромбином ингибитор фибринолиза (ТАФИ), количество эритроцитов, количество лейкоцитов, концентрация t-PA, концентрация VEGF-A, концентрация p-тромбомодулина и концентрация ADAMTS-13. Все выделенные показатели продемонстрировали достоверную связь ($p < 0,05$) с развитием тромботических событий в отдаленном периоде, хотя сами по себе выявленные связи были

умеренно слабыми – коэффициенты корреляции Пирсона оказались в диапазоне значений 0,24–0,39. Вероятно, что большее значение для формирования системной тромбогенности имело само по себе количество одновременно действовавших факторов.

Прогностическая ценность использования лабораторных параметров в прогнозе тромботических осложнений оценивалась с помощью ROC-анализа.

Характеристики области под кривой для активности VIII и VII факторов свертывания, ТАФИ, деформируемости эритроцитов, количества лейкоцитов и эритроцитов, концентраций p-тромбомодулина, t-PA, VEGF-A и ADAMTS-13 представлены в *табл. 5*.

Вместе с тем проведенный ROC-анализ установил пороговые значения вышеописанных показателей в прогнозе тромботических осложнений у пациентов с ИИ, развившихся на фоне ИП (*табл. 6*).

Отношение шансов возникновения тромботических осложнений в отдаленном периоде

ТАБЛИЦА 5. Величины площади под кривой (AUC) для прогностически значимых лабораторных показателей (по данным ROC-анализа)
TABLE 5. AUCs values for predictive-meaning laboratory parameters (by results of ROC analysis)

Показатель	Площадь под кривой	Стандартная ошибка	P	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ
Фактор свертывания VIII, %	0,798	0,371	0,003	0,686	0,930
Фактор свертывания VII, %	0,769	0,055	0,004	0,629	0,807
Деформируемость эритроцитов (Dlmax) у.е.	0,724	0,062	0,011	0,636	0,867
Активируемый тромбином ингибитор фибринолиза (ТАФИ)%	0,692	0,064	0,011	0,551	0,733
Количество лейкоцитов ($10^9/л$)	0,681	0,199	0,009	0,587	0,902
Концентрация t-PA, нг/мл	0,664	0,162	0,011	0,656	0,851
Концентрация VEGF-A, пг/мл	0,652	0,366	0,011	0,635	0,899
Концентрация P-тромбомодулина нг/мл	0,643	0,058	0,011	0,588	0,768
Концентрация ADAMTS-13 мкг/л	0,625	0,262	0,012	0,516	0,829
Количество эритроцитов ($10^{12}/л$)	0,611	0,146	0,012	0,489	0,764

ТАБЛИЦА 6. Пороговые значения значимых лабораторных показателей в прогнозе тромботических осложнений у пациентов с ИИ, развившихся на фоне ИП (по данным ROC-анализа)
TABLE 6. Threshold values of predictive-meaning laboratory parameters for the thrombotic complications prediction in patients with Polycythemia vera suffered an ischemic stroke (by results of ROC analysis)

Показатель	Пороговое значение	Чувствительность	Специфичность
Фактор VIII, %	150	82%	79%
Фактор VII, %	190	85%	77%
Деформируемость эритроцитов (Dlmax), у.е.	0,36	81%	78%
Активируемый тромбином ингибитор фибринолиза (ТАФИ), %	285	83%	73%
Количество лейкоцитов, ($10^9/л$)	12,9	75%	76%
Концентрация t-РА, нг/мл	1,6	70%	61%
Концентрация VEGF-A, пг/мл	1310	73%	71%
Концентрация р-тромбомодулина, нг/мл	445	77%	76%
Концентрация ADAMTS-13, мкг/л	0,38	80%	74%
Количество эритроцитов, ($10^{12}/л$)	6,0	68%	76%

у пациентов с этой коморбидной патологией для выбранной предиктивной панели с вышеуказанными пороговыми уровнями составило 10,3 раза (95% ДИ 7,6–13,8).

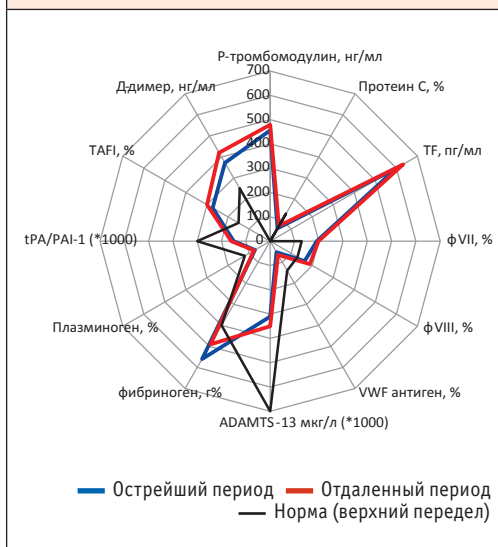
Повторное обследование этих пациентов показало, что за полтора года ни выраженность эндотелиопатии, ни степень напряженности гемокоагуляционных реакций, ни фибринолитический ответ сколь-либо существенных изменений не претерпели, что наиболее было выражено у пациентов с ИП (*рис.*).

Иначе говоря, ситуация с высокой системной тромбогенностью у больных после ИИ с ИП никак не улучшилась.

Вместе с тем (возвращаясь к *табл. 1* – оценка риска по шкале Caprini) отмечаемая тенденция к общему снижению суммарного балла у пациентов группы ИИ через 16–18 мес. очевидно явилась результатом проводимой терапии. Однако в группе с коморбидной патологией выявлена противоположная тенденция вследствие причин, рассмотренных выше,

РИСУНОК. Гемостазиологические картины пациентов с ИП в острейшем и в отдаленном периодах ИИ

FIGURE. Hemostasis patterns in patients with PV at acute IS and in 16-18 months after acute IS



и несомненно обусловленная значимой ролью ИП в формировании общего риска развития тромбозов у таких пациентов.

Повторный анализ риска тромбозов по шкале CHA2DS2-VASc, проведенный через 16–18 мес., установил, что в группе ИИ балльная оценка риска тромбозов несколько сдвинулась в сторону увеличения. Это может свидетельствовать как о недостаточности стандартной антитромботической терапии, так и о том, что эти результаты (по шкале CHA2DS2-VASc) не отражают степень реальной опасности тромбообразования. Однако этим выводам противоречит меньшее число тромботических осложнений в данной группе больных (табл. 3). В свою очередь, для группы ИП + ИИ результаты по шкале CHA2DS2-VASc оказались сходными с таковыми, полученными по шкале Caprini.

ВЫВОДЫ

1. Учитывая роль ИП в формировании системной тромбогенности и, как следствие, в величину риска развития ВТЭО, для более точной характеристики групп риска уместно использовать шкалу Caprini, а также паттерн показателей, включающий величину аллельной нагрузки JAK2V617F, и объединенную предиктивную панель лабораторных маркеров.

2. Выявленные особенности поведения системы гемостаза и предложенные методы их характеристики могут явиться обоснованием для изменения схем стандартной антитромботической терапии у таких больных в сторону ее усиления и с учетом особенностей патогенеза рак-ассоциированного тромбоза.

Поступила / Received 21.10.2020

Поступила после рецензирования / Revised 09.11.2020

Принята в печать / Accepted 10.11.2020

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Давыдкин И.Л., Шукин Ю.В. (ред.). *Поликлиническая терапия*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013. 688 с.
2. Kwaan H.C., Wang J. Hyperviscosity in polycythemia vera and other red cell abnormalities. *Semin Thromb Hemost.* 2003;29(5):451–458. doi: 10.1055/s-2003-44552.
3. Fujioka S. Rheological study on vascular occlusion and cellular hyperviscosity syndrome in polycythemia vera. *Nihon Ketsueki Gakkai Zasshi.* 1989;52(4):688–695. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2618545/>
4. Пирадов М.А., Танашян М.М., Максимова М.Ю. (ред.). *Инсульт: современные технологии диагностики и лечения*. М.: МЕДпресс-информ; 2018. 355 с.
5. Amarenco P., Bogousslavsky J., Caplan L.R., Wolf M.E., Hennerici M.G. The ASCOD phenotyping of ischemic stroke (Updated ASCO Phenotyping). *Cerebrovasc Dis.* 2013;36(1):1–5. doi: 10.1159/000352050.
6. Ройтман Е.В., Левшин Н.Ю. (ред.). *Тромбоз и гемостаз. Шкалы и алгоритмы*. Париж: Diagnostica Stago; 2016. 62 с.
7. Kasner S.E. Clinical interpretation and use of stroke scales. *Lancet Neurol.* 2006;5(7):603–612. doi: 10.1016/S1474-4422(06)70495-1.
8. Camm A.J., Kirchhof P., Lip G.Y., Schotten U., Savelieva I., Ernst S. et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the task force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2010;31(19):2369–2429. doi: 10.1093/eurheartj/ehq278.
9. Меликян А.Л., Туркина А.Г., Ковригина А.М., Суборцева И.Н., Судариков А.Б., Соколова М.А. и др. Клинические рекомендации по диагностике и терапии Ph-негативных миелопролиферативных заболеваний (истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия, первичный миелофиброз) (редакция 2016 г.). *Гематология и трансфузиология.* 2017;62(1–S1):25–60. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=30624943>.
10. Танашян М.М., Меликян А.Л., Кузнецова П.И., Раскуражев А.А., Шабалина А.А., Коновалов Р.Н. Изменения вещества головного мозга при Ph-негативных миелопролиферативных заболеваниях. *Терапевтический архив.* 2019;91(7):29–34. doi: 10.26442/00403660.2019.07.000329.

REFERENCES

1. Davydkin I.L., Shukin Yu.V. (eds.). *Polyclinic therapy*. Moscow: GEOTAR-Media; 2013. 688 p. (In Russ.)
2. Kwaan H.C., Wang J. Hyperviscosity in polycythemia vera and other red cell abnormalities. *Semin Thromb Hemost*. 2003;29(5):451–458. doi: 10.1055/s-2003-44552.
3. Fujioka S. Rheological study on vascular occlusion and cellular hyperviscosity syndrome in polycythemia vera. *Nihon Ketsueki Gakkai Zasshi*. 1989;52(4):688–695. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2618545/>
4. Piradov M.A., Tanashyan M.M., Maximova M.Yu. (eds.). *Stroke: modern technologies for diagnosis and treatment*. Moscow: MEDpress-inform; 2018. 355 p. (In Russ.)
5. Amarenco P., Bogousslavsky J., Caplan L.R., Wolf M.E., Hennerici M.G. The ASCOD phenotyping of ischemic stroke (Updated ASCO Phenotyping). *Cerebrovasc Dis*. 2013;36(1):1–5. doi: 10.1159/000352050.
6. Roitman E.V., Levshin N.Yu. (eds.). *Thrombosis and hemostasis. Scales and algorithms*. Paris: Diagnostica Stago; 2016. 62 p. (In Russ.)
7. Kasner S.E. Clinical interpretation and use of stroke scales. *Lancet Neurol*. 2006;5(7):603–612. doi: 10.1016/S1474-4422(06)70495-1.
8. Camm A.J., Kirchhof P., Lip G.Y., Schotten U., Savelieva I., Ernst S. et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the task force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2010;31(19):2369–2429. doi: 10.1093/eurheartj/ehq278.
9. Melikyan A.L., Turkina A.G., Kovrigina A.M., Subortseva I.N., Sudarikov A.B., Sokolova M.A. et al. Clinical recommendations for diagnosis and therapy of Ph-negative myeloproliferative neoplasms (polycythemia vera, essential thrombocythemia, primary myelofibrosis) (Edition 2016). *Gematologiya i transfuziologiya = Russian Journal of Hematology and Transfusiology*. 2017;62(1–S1):25–60. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=30624943>.
10. Tanashyan M.M., Melikyan A.L., Kuznetsova P.I., Raskurazhev A.A., Shabalina A.A., Kononov R.N. Brain MRI-findings in Ph-negative myeloproliferative disorders. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*. 2019;91(7):29–34. (In Russ.) doi: 10.26442/00403660.2019.07.000329.

Информация об авторах:

Ройтман Евгений Витальевич, д.б.н., профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; ведущий научный сотрудник, Научный центр неврологии; 125367, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80; Scopus Author ID: 7004167632; Researcher ID: M-6541-2017; e-mail: roitman@hemostas.ru

Шабалина Алла Анатольевна, к.м.н., ведущий научный сотрудник, руководитель лаборатории гемореологии, гемостаза и фармакокинетики с клинической лабораторной диагностикой, Научный центр неврологии; 125367, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80; e-mail: shabalina@neurology.ru

Танашян Маринэ Мовсесовна, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе, заведующая 1-м неврологическим отделением, Научный центр неврологии; 125367, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80; e-mail: mtanashyan@neurology.ru

Information about the authors:

Eugene V. Roitman, Cand. of Sci. (Biol.), Professor, Department of Oncology, Hematology and Radiation Therapy, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St, Moscow, 117997, Russia; Leading Researcher, Research Center of Neurology; 80, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125367, Russia; Scopus Author ID: 7004167632; Researcher ID: M-6541-2017; e-mail: roitman@hemostas.ru

Alla A. Shabalina, Cand. of Sci. (Med.), Leading Researcher, Head of Laboratory of Hemorheology, Hemostasis and Pharmacokinetics with Clinical Laboratory Diagnostics, Research center of neurology; 80, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125367, Russia; e-mail: shabalina@neurology.ru

Marine M. Tanashyan, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of angioneurology department, Deputy Director for Science, Research center of neurology; 80, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125367, Russia; e-mail: mtanashyan@neurology.ru

doi: 10.21518/2307-1109-2020-2-115-128



Обзорная статья/Review article

Парнапарин в хирургии, сосудистой хирургии и в смежных дисциплинах

Д.А. Лаврентьев[✉], ORCID: 0000-0002-6480-6084, e-mail: lavrdoc94@gmail.com

А.Е. Зотиков, ORCID: 0000-0002-1688-7756, e-mail: aezotikov@gmail.com, a.e.zotikov@gmail.com

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

Резюме

Обзор литературы посвящен использованию парнапарина в различных специальностях хирургического профиля. Основным показанием для применения парнапарина является его использование для профилактики и лечения тромбозомболических осложнений. В обзоре авторы подробно останавливаются на сравнительных исследованиях эффективности низкомолекулярных гепаринов и нефракционированного гепарина. Подробно обсуждается фармакокинетика и фармакодинамика парнапарина, его структура и влияние на звенья гемостаза. При недостатке данных прямых сравнительных исследований различных низкомолекулярных гепаринов авторы приводят данные сетевого метаанализа, позволяющего путем косвенного сравнения выявить преимущества конкретного низкомолекулярного гепарина. Анализируется эффективность парнапарина и других низкомолекулярных гепаринов для профилактики тромбозомболических осложнений, лечения тромбоза глубоких вен и посттромбофлебитического синдрома. Отдельно освещены вопросы эффективности парнапарина при хронической артериальной недостаточности и использования при остром коронарном синдроме. Заключительная часть обзора посвящена перспективному, но малоизученному направлению профилактики рестенозов и предупреждению прогрессирования атеросклероза. Проведенные экспериментальные исследования позволяют утверждать, что парнапарин является одним из наиболее эффективных низкомолекулярных гепаринов в плане профилактики тромбозомболических осложнений. Парнапарин в сравнении с нефракционированным гепарином достоверно значительно снижает частоту тромбоза глубоких вен и одновременно понижает шанс больших кровотечений. Коррекция дозы осуществляется не по массе тела, а по факторам риска тромбоза, и ожирение является лишь одним из них, учитываемым при выборе дозы. Среди низкомолекулярных гепаринов парнапарин – один из наиболее сильных препаратов, снижающих пролиферативную и миграционную способность гладко-мышечных клеток, однако для оценки перспективности применения парнапарина в профилактике рестенозов необходимы дополнительные исследования.

Ключевые слова: парнапарин, низкомолекулярные гепарины, тромбоз глубоких вен, хроническая артериальная недостаточность, хроническая венозная недостаточность

Для цитирования: Лаврентьев Д.А., Зотиков А.Е. Парнапарин в хирургии, сосудистой хирургии и в смежных дисциплинах. *Атеротромбоз*. 2020; (2):115-128. doi: 10.21518/2307-1109-2020-2-115-128.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Parnaparin in surgery, vascular surgery and associated disciplines

Dmitry A. Lavrentyev[✉], ORCID: 0000-0002-6480-6084, e-mail: lavrdoc94@gmail.com

Andrey E. Zotikov, ORCID: 0000-0002-1688-7756, e-mail: aezotikov@gmail.com, a.e.zotikov@gmail.com

Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

A literature review is dedicated to the use of Parnaparin in various surgical specialties. Prevention and treatment of thromboembolic complications is the major indication for the use of Parnaparin. In the review, the authors dwell on comparative studies of the efficacy of low molecular weight heparins and unfractionated heparin. They also discuss in detail pharmacokinetics and pharmacodynamics of Parnaparin, its structure and effect on hemostasis components. Due to lack of direct comparative studies of various low molecular weight heparins, the authors provide reviews based on the network meta-analysis, which allowed them to identify the advantages of a specific low molecular weight heparin by indirect comparison.

There are few direct comparative studies of various low molecular weight heparins in the literature, which does not allow for an objective assessment of their advantages and disadvantages. The authors do not only provide literature data on direct comparative studies, but also show data on indirect comparisons (network meta-analysis). They analysed the efficacy of Parnaparin and other low molecular weight heparins for the prevention of thromboembolic complications, treatment of deep vein thrombosis and post-thrombophlebitic syndrome. The issues of the efficacy of Parnaparin in chronic arterial insufficiency and use in acute coronary syndrome are highlighted

separately. The final part of the review is concerned with a promising, but little-known area of prophylaxis of restenosis and prevention of atherosclerosis progression. Experimental studies have allowed us to state that Parnaparin is one of the most effective low molecular weight heparins as far as thromboembolic complications are concerned. Parnaparin significantly reduces frequency of DVT events and, at the same time, decreases major bleeding risk as compared with unfractionated heparin. No dose adjustment is required in obese patients. Dose adjustments are based not on body weight but on risk factors for thrombosis, and obesity is only one of them to be considered to choose a dose. Among low molecular weight heparins, Parnaparin is one of the most potent drugs that reduces the proliferative and migratory capacity of smooth muscle cells; however, further research is needed to assess the prospects of using Parnaparin for the prevention of restenosis.

Keywords: Parnaparin, low molecular weight heparins, deep vein thrombosis, chronic arterial insufficiency, chronic venous insufficiency

For citation: Lavrentyev D.A., Zotikov A.E. Parnaparin in surgery, vascular surgery and related disciplines. *Aterotromboz = Atherothrombosis*. 2020;(2):115-128. (In Russ.) doi: 10.21518/2307-1109-2020-2-115-128

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

ВВЕДЕНИЕ

Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) – одно из наиболее грозных, а порой и фатальных осложнений у больных после перенесенных онкологических, ортопедических и общехирургических операций. Источником ТЭЛА в большинстве случаев являются эмбологенные тромбозы глубоких вен (ТГВ) таза и нижних конечностей. Венозный тромбоз развивается при наличии триады, описанной еще Р. Вирховым: повреждение сосудистой стенки, замедление тока крови и гиперкоагуляция, что нередко наблюдается в послеоперационном периоде.

Наибольшую опасность представляют флотирующие тромбы и тромбоз, распространяющийся от подколенной ямки в проксимальном направлении на илеофemorальный и илеокавальный сегменты, так называемый проксимальный ТГВ [1]. К факторам риска тромбоэмболических осложнений (ТЭО) относят пожилой возраст больных и факторы, влияющие на свертывающую и противосвертывающую систему (злокачественные опухоли, антифосфолипидный синдром, наличие варикоза, прием оральных противозачаточных средств, длительная гиподинамия). Особую опасность представляют врожденные тромбофилии (дефициты антитромбина III, протеинов C/S, лейденская мутация V-фактора, гипергомоцистемия, повышенное содержание фактора VIII и др.). В послеоперационном периоде ТГВ часто

не имеют ярких клинических проявлений, поэтому диагностика их только на основе клинических симптомов не всегда возможна. Основным диагностическим методом является дуплексное сканирование (ДС). Высокая чувствительность и специфичность этого метода в сочетании с его малой инвазивностью сделали его основным как при проведении диагностики ТГВ в рутинной клинической практике, так и в рандомизированных сравнительных исследованиях.

«КАНОНИЧЕСКИЕ» ПОКАЗАНИЯ ПРИМЕНЕНИЯ НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ ГЕПАРИНОВ

За долгие годы применения низкомолекулярных гепаринов (НМГ) и нефракционированного гепарина (НФГ) была доказана их эффективность в предупреждении ТГВ и ТЭЛА. Использование НФГ не предотвращает, но позволяет снизить частоту развития ТГВ в два раза [1]. Большинство крупных рандомизированных исследований были выполнены в 80-х и 90-х гг. прошлого века. За это время были детально разработаны показания и апробированы различные схемы применения НМГ. Основным показанием для применения НМГ остается профилактика и лечение ТЭО, включающих в себя тромбоз глубоких вен и ТЭЛА. Эффективность профилактики ТГВ при использовании парнапарина составляет 96,6%, эноксапарина – 94,9%, надропарина – 85,8%

и НФГ – 93,0% [2]. Ряд проведенных метаанализов, сравнивающих объединенные группы различных НМГ и НФГ, показали большую эффективность первых в отношении снижения риска ТГВ [3–4]¹. В отношении частоты ТЭЛА мнения исследователей расходятся. В одном из метаанализов было отмечено снижение риска ТЭЛА [3]. В ряде других исследований статистически достоверных различий при использовании НМГ и НФГ получено не было [4]². Между тем известно, что различные НМГ сильно отличаются друг от друга фармакодинамикой и фармакокинетикой [5, 6]. Поэтому экстраполяция данных об успешном клиническом использовании одних НМГ на другие некорректна. Объективным критерием эффективности НМГ является не только частота снижения проксимального ТГВ при его использовании, но и риск больших и малых кровотечений. В литературе мало прямых сравнительных исследований различных НМГ, и это, естественно, не позволяет объективно оценивать преимущества и недостатки различных НМГ. В последнее время для анализа эффективности препаратов при отсутствии прямых сравнительных исследований применяется сетевой метаанализ [7], в котором выборка увеличивается за счет методики непрямых сравнений. Ни один из включенных в сетевой метаанализ НМГ не продемонстрировал статистически достоверного снижения частоты ТЭЛА, однако при использовании парнапарина выявлен статистически недостоверный тренд в этом направлении [7]. В РФ использование НМГ и НФГ регламентируется рядом стандартов,

согласительными документами и методическими рекомендациями [8–12]. Еще одним важным аспектом является экономическая составляющая использования этих препаратов. По данным некоторых авторов, парнапарин является одним из самых бюджетных НМГ для профилактики и лечения венозных осложнений [2]. Имеются данные об успешном использовании парнапарина при остром коронарном синдроме, облитерирующих заболеваниях нижних конечностей и профилактике прогрессирования атеросклероза, однако данному вопросу посвящено значительно меньшее количество публикаций [13–15].

СВОЙСТВА И ОСОБЕННОСТИ ПАРНАПАРИНА

Парнапарин представляет собой НМГ со средней молекулярной массой 4,5 кДа. Особенностью получения этого препарата является оригинальный процесс фрагментации, в ходе которой удается сохранить гомогенность молекулярной массы и длины каждого фрагмента [16]. Достаточно короткие фрагменты позволяют поддерживать отношение анти-Ха/анти-Па-активности на уровне более 4 [17]. Проведенные исследования показали, что парнапарин в большей степени подавляет Ха-фактор, чем фактор Па, и отношение анти-Ха/анти-Па-парнапарина выше, чем у НФГ [14, 18]. Подавление Ха-фактора проходит более интенсивно и длится существенно дольше, чем анти-Па-активность. Анти-Ха-активность сохраняется до 20 ч при дозе парнапарина 6400 МЕ, в то время как анти-Па-активность не обнаруживается уже через 4–8 ч [19]. Пик активности анти-Ха наблюдается через три часа после подкожного введения и через пять минут после внутривенного введения препарата независимо от дозы [16]. Среди препаратов, зарегистрированных в РФ, парнапарин хотя и уступает некоторым НМГ в отношении минимальной средней молекулярной массы и соотношении

¹ ГОСТ Р 56377–2015. Национальный стандарт РФ. Клинические рекомендации (протоколы лечения). Профилактика тромбозмболических синдромов. М.: Стандартинформ; 2015. Режим доступа: <http://docs.cntd.ru/document/1200119183>.

² ГОСТ Р 56377–2015. Национальный стандарт РФ. Клинические рекомендации (протоколы лечения). Профилактика тромбозмболических синдромов. М.: Стандартинформ; 2015. Режим доступа: <http://docs.cntd.ru/document/1200119183>.

анти-Ха- и анти-Па-активности, но превосходит другие препараты по гомогенности молекулярной массы и имеет наибольший период полувыведения. Особенность получения парнапарина с помощью уникальной процедуры фрагментации способствует сохранению гомогенности его структуры и длины каждого фрагмента, что обеспечивает стабильность фармакокинетических свойств, и с клинической точки зрения отражается в высоком профиле эффективности и безопасности применения. Период полувыведения составляет шесть часов [20]. Парнапарин так же, как и другие НМГ, метаболизируется в печени и почках, а выводится преимущественно почками [17]. Однако вопросы фармакокинетики препарата в условиях почечной и печеночной недостаточности изучены недостаточно. Снижение анти-Ха-эффекта зависит от клиренса креатинина, пороговое значение которого для предупреждения накопления препарата и увеличения риска геморрагических осложнений составляет более 30 мл/мин. В то же время профилактическая доза парнапарина не увеличивает риск кровотечений даже у больных с тяжелой почечной недостаточностью [21].

В исследованиях *in vitro* было показано, что парнапарин в большей степени, чем эноксапарин, подавляет тромбин-активируемый ингибитор фибринолиза. Парнапарин также препятствует образованию агрегатов тромбоцитов и полиморфно нуклеарных лейкоцитов и воздействует на связывание фибриногена с тромбоцитами [22–24].

Одним из существенных осложнений гепаринотерапии является гепарин-индуцированная тромбоцитопения (ГИТ), которая вызвана образованием гепарин-зависимых антител иммуноглобулина класса G, связанная с изменением структур на тромбоцитарном факторе 4 (ТФ-4). Измененная структура распознается иммунокомпетентными клетками в качестве чужеродного белка. Частота ГИТ при применении НФГ

составляет примерно 0,8% [16]. Риск развития ГИТ при применении НМГ примерно в три раза ниже [25]. Рекомендуется при длительном применении парнапарина два раза в неделю в течении первого месяца оценивать количество тромбоцитов [26].

ВЕС ПАЦИЕНТА И ВЫБОР ДОЗЫ ПРЕПАРАТА

Было проведено 14 рандомизированных исследований, в большинстве случаев у пациентов после обширных хирургических вмешательств и ортопедических операций [27–31]. Единичные исследования касались профилактики венозных осложнений после кардиохирургических [32], сосудистых вмешательств [33] и урологических операций [34]. В исследованиях, как правило, оценивалась эффективность дозы 3200 МЕ анти-Ха, 4250 МЕ анти-Ха и 6400 МЕ анти-Ха. Согласно рекомендациям длительность антикоагулянтной терапии при хирургических операциях составляет две недели, при ортопедических операциях – пять-шесть недель до окончания иммобилизации, при онкологических операциях – до четырех недель [8, 9]. Во всех исследованиях была доказана эффективность парнапарина при профилактике ТГВ. Парнапарин как минимум не уступал НФГ.

У больных со средним риском ТГВ профилактику начинали за два часа до операции [35]. У больных с высоким риском терапию начинали за 12 ч до операции. В двух крупных исследованиях, включавших 610 и 173 пациента, получавших парнапарин в дозе 3200 МЕ и 6400 МЕ анти-Ха один раз в сутки после выполненных хирургических вмешательств, было получено статистически достоверное двух- и шестикратное снижение частоты проксимальных ТГВ по сравнению с пациентами, получавшими НФГ 5000 МЕ два раза в сутки (3,2 и 6,3%, $p < 0,05$, и 1,1 и 7,1%, $p = 0,38$) [29, 36]. Частота ТЭЛА статистически достоверно не изменялась.

Ряд авторов подтверждает положение, что выбор дозы должен производиться

в зависимости от массы тела и в особенности у пациентов, получающих терапевтическую дозу парнапарина [37, 38]. В то же время другие авторы отрицают необходимость увеличения профилактической дозы даже у пациентов с избыточным весом. В 2014 г. D. Imberti et al. на основании результатов исследования BAFLUX опубликовали статью об использовании различных доз парнапарина для предупреждения ТГВ в бариатрической хирургии. Были проведены рандомизированные исследования 358 пациентов с ожирением. Эти исследования показали, что профилактическая доза 4250 МЕ анти-Ха не уступает дозе 6400 МЕ анти-Ха в профилактике возникновения ТГВ [39]. Степень ожирения не играет роли в выборе дозы для профилактики венозных осложнений. Эти чрезвычайно важные данные согласуются с результатами, полученными у больных с ожирением при использовании других НМГ, таких как далтепарин [40], надропарин [41] и эноксапарин [42]. Таким образом, стандартная доза парнапарина, рекомендованная при повышенном риске ТГВ, достаточна в бариатрической хирургии для профилактики ТГВ и нет нужды увеличивать эту дозу.

ЛЕЧЕНИЕ ТРОМБОЗА ГЛУБОКИХ ВЕН

В 2015 г. W. Du et al. опубликовали рандомизированное контролируемое исследование, включающее 665 пациентов, которым были выполнены спинальные операции, в большинстве случаев по поводу опухолей и травматических повреждений позвоночника. В качестве препаратов для профилактики венозных тромбозов были использованы профилактические дозы парнапарина и ривароксабана. В послеоперационном периоде оценивались частота ТГВ на основании результатов дуплексного сканирования, частота ТЭЛА, частота больших и малых кровотечений. Ни по одному из показателей не было получено статистически достоверных различий, хотя частота ТГВ была

чуть ниже в группе получающих ривароксабан – 1,7% по сравнению с 3,1% у получающих парнапарин. Частота больших и малых кровотечений, наоборот, оказалась чуть ниже в группе больных, получающих парнапарин, – 0,3% по сравнению с 0,6% в группе пациентов, где для профилактики использовался ривароксабан. Частота ТЭЛА была одинаковой в обеих группах – 0,3% [43].

К.М. Морозов с соавт. провели сетевой анализ влияния парнапарина на риск развития ТГВ и ТЭЛА. При этом было обнаружено, что парнапарин статистически достоверно снижал риск ТГВ на 51% по сравнению с НФГ. В сравнении с эноксапарином различия оказались статистически недостоверными. Риск развития ТЭЛА был также ниже при использовании парнапарина по сравнению с НФГ [7].

Литературные данные, основанные на четырех рандомизированных исследованиях с подтвержденным, по данным ДС, ТГВ, свидетельствовали об эффективности парнапарина [44–47]. Проводилось сравнение эффективности доз парнапарина при подкожном введении один-два раза в сутки 6400 МЕ анти-Ха и 12800 МЕ анти-Ха. В двух других исследованиях сравнивались методики подкожного и внутривенного введения парнапарина. Сравнение проводилось с НФГ и надропарином. Во всех исследованиях парнапарин не уступал по эффективности препаратам сравнения в профилактике ТГВ и ТЭЛА. Проведенные сравнительные исследования эффективности лечения ТГВ парнапарином и надропарином не показали достоверных различий в частоте ТЭЛА, в прогрессировании тромбоза в проксимальном направлении, в риске развития повторных проксимальных ТГВ и частоты больших кровотечений [47].

ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ВЕНОЗНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Был проведен ряд рандомизированных исследований по сравнению парнапарина с НФГ

у больных с посттромбофлебическим синдромом. Длительность наблюдения в различных исследованиях варьировала от 30 до 90 дней. Исследования включали от 46 до 92 больных. Статистически достоверных различий в эффективности парнапарина и НФГ не было выявлено. В то же время в двойном слепом исследовании было показано статистически значимое превосходство дозы 6400 МЕ анти-Ха над дозой 3200 МЕ анти-Ха парнапарина и над НФГ. Результаты основывались на снижении интенсивности симптомов ПТФС, уменьшении диаметра и отечности лодыжек и увеличении венозного оттока [48].

В начале 1990-х гг. R. Canova et al. провели сравнительное исследование пациентов с ПТФС, получавших парнапарин и НФГ. После 90-дневного лечения у больных, получавших парнапарин, отмечено увеличение максимального венозного потока, свидетельствующего о лучшей реканализации [49].

Интерес представляет также сравнительное исследование парнапарина и надропарина в лечении ПТФС. Оба препарата использовались в терапевтической дозе в первый месяц, и затем в течение двух месяцев пациенты получали профилактическую дозу. Несмотря на отсутствие статистически достоверных различий, в основных конечных точках были получены интересные данные, касающиеся реканализации глубоких вен при ПТФС. Начиная с третьего месяца с момента появления клиники ТГВ у больных, получающих парнапарин, была отмечена более быстрая реканализация вен по сравнению с группой, получавшей терапию надропарином [47].

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ

В двух крупных исследованиях [50, 51], посвященных использованию парнапарина при остром инфаркте и нестабильной стенокардии, в группе сравнения использовался НФГ. При подкожном введении парнапарина один

раз в сутки у пациентов с нестабильной стенокардией или острым инфарктом миокарда значительно снижалась частота достижения конечных точек эффективности, включавших летальный исход и развитие повторного инфаркта миокарда или потребности в реваскуляризации миокарда. По сравнению с НФГ летальность уменьшилась с 11 до 7% ($p = 0,034$), а повторный инфаркт миокарда или необходимость в реваскуляризации миокарда – с 42 до 27% ($p = 0,03$).

ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Парнапарин был исследован в шести рандомизированных исследованиях, которые включали в себя пациентов со II стадией заболевания по Фонтену. Конечными точками являлись дистанция безболевого ходьбы и лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ). Сравнивалась доза парнапарина 6400 МЕ анти-Ха с плацебо и в одном исследовании – с НФГ. Длительность исследования составляла от шести до семи месяцев [52–57]. В четырех исследованиях у пациентов, получавших парнапарин, было зарегистрировано статистически достоверное повышение дистанции безболевого ходьбы и повышение ЛПИ по сравнению с плацебо [52, 54–56].

ПРОБЛЕМА АНГИОГЕНЕЗА И ПРОФИЛАКТИКА ПРОГРЕССИРОВАНИЯ АТЕРОСКЛЕРОЗА

Интимные механизмы пролиферации и миграции гладкомышечных клеток (ГМК) в процессе ангиогенеза изучены недостаточно. Однако известно, что высвобождение гидролитических ферментов, цитокинов, хемокинов и воспалительных факторов, таких как фактор некроза опухоли (TNF- α), является важным в патогенезе атеросклероза [58]. В ряде исследований было установлено, что НМГ ингибируют пролиферативную активность ГМК. Предположительно этот эффект был обусловлен действием

на фактор некроза опухолей TNF- α , интерлейкин-1 и -6 и маркеров воспаления.

F. Vomolini et al. в экспериментальной модели на мышах с генетическим дефицитом аполипопротеида E, получавших специальную диету, выявили, что использование парнапарина оказывает антипролиферативный эффект и антимиграционный эффект на ГМК [15]. По мнению авторов, эти два эффекта обусловлены действием парнапарина на ингибитор активатора плазминогена-1 и один из белков ангиогенеза – тромбоспондин-1. На основании экспериментальных и клинических данных было установлено, что повышенный уровень PAI-1 (ингибитор активатора плазминогена-1) связан с процессами репарации, которые активируют местный протеолитический потенциал. Увеличение уровня ингибитора активатора плазминогена-1 является одним из маркеров тканевой пролиферативной активности и прогрессирования атеросклеротического процесса [59]. Роль тромбоспондина-1 изучена хуже, предполагается его участие в регуляции локального воспаления. Установлено также, что протективное действие на развитие неоинтимы не коррелирует с выраженностью антикоагуляционного и антитромботического действия. Механизм действия НМГ на профилактику возникновения рестенозов неизвестен. Предполагается, что НМГ, и в особенности парнапарин, ингибирует TNF- α -индуцированную пролиферацию и миграцию ГМК и может быть использован в предупреждении прогрессирования атеросклероза. Даже если сам парнапарин не оказывает прямого

эффекта на процесс атеросклероза, последние технологические достижения, возможно, позволят создать структурные модификации НМГ, которые будут обладать более сильной антипролиферативной активностью.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Парнапарин является одним из наиболее эффективных НМГ в плане профилактики ТЭО. На основании литературных данных можно выделить ряд особенностей, характерных для парнапарина. Парнапарин в сравнении с НФГ достоверно значимо снижает частоту ТГВ и одновременно понижает шанс больших кровотечений. Интерес представляют результаты, полученные в исследовании BAFLUX, свидетельствующие, что при профилактике ТГВ у больных с ожирением профилактическая доза 4 250 МЕ анти-Ха, рекомендованная при повышенном риске тромбоза, надежно обеспечивает предупреждение ТГВ. Установлено, что использование парнапарина для лечения ПТФС дает лучший эффект в плане реканализации глубоких вен. Экспериментальные исследования позволяют утверждать, что среди НМГ парнапарин – один из наиболее сильных препаратов, снижающих пролиферативную и миграционную способность ГМК, однако насколько парнапарин может найти применение в профилактике рестенозов, покажет будущее.

Поступила / Received 20.08.2020

Поступила после рецензирования / Revised 17.09.2020

Принята в печать / Accepted 19.09.2020

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Копенкин С.С. Профилактика венозных тромбозомболических осложнений в травматологии и ортопедии. Хирургия. *Consilium Medicum*. 2005;(1):15–20. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=27002119&>.
2. Колбин А.С., Галанкин Т.Л. Фармакоэкономический анализ применения парнапарина (Флюксум®) для профилактики венозных тромбозомболических

осложнений при хирургических вмешательствах и для лечения тромбозов поверхностных вен. *Клиническая фармакология и терапия*. 2017;26(1):66–71. Режим доступа: <https://clinpharm-journal.ru/files/articles/farmakoekonomicheskij-analiz-primeneniya-parnaparina-flyuksum-dlya-profilaktiki-venoznyh-tromboembolicheskikh-oslozhenij-pri-hirurgicheskikh-vmeshatelstvah-i-dlya-lecheniya-tromboflebita-poverhnostnyh.pdf>.

3. Silvain J., Beygui F., Barthelemy O., Pollack C.Jr., Cohen M., Zeymer U. et al. Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin during percutaneous coronary intervention: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2012;344:e553. doi: 10.1136/bmj.e553.
4. Murphy S.A., Gibson C.M., Morrow D.A., Van de Werf F., Menown I.B., Goodman S.G. et al. Efficacy and safety of the low-molecular weight heparin enoxaparin compared with unfractionated heparin across the acute coronary syndrome spectrum: a meta-analysis. *Eur Heart J*. 2007;28(14):2077–2086. doi: 10.1093/eurheartj/ehm224.
5. Della Marchina M., Renzi G., Palazzini E. Treatment of phlebotomies with low molecular weight heparin as compared to calcium heparin. *Rif Med*. 1988;104:99.
6. Dettori A.G., Tagliaferri A., Dall'Aglia E., Pini M. Clinical pharmacology of a new low molecular weight heparin (Aifa-LMWH-Fluxum). *Int Angiol*. 1988;7(3S):7–18. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2850327/>
7. Морозов К.М., Колбин А.С., Галанкин Т.Л. Сетевой мета-анализ эффективности применения Парнапарина для профилактики венозных тромбозов и осложнений при хирургических вмешательствах. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2018;(1):31–39. Режим доступа: <https://thrj.ru/index.php/thrj/article/view/133>.
8. 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 тромбозов и осложнений (ВТЭО). *Флебология*. 2015;9(4–2):2–52. Режим доступа: <https://elibrary.ru/contents.asp?id=34347895>.
9. Тихилов Р.М. (ред.). Профилактика венозных тромбозов и осложнений в травматологии и ортопедии. Российские клинические рекомендации. *Травматология и ортопедия России*. 2012;1(прил.). Режим доступа: <http://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/reortoped.pdf>.
10. Национальный стандарт Российской Федерации ГОСТ Р 56377–2015. Клинические рекомендации (протоколы лечения). *Профилактика тромбозов и осложнений. Проблемы стандартизации в здравоохранении*. 2015;(7–8):28–68.
11. Румянцев А.Г., Мороз В.В., Плавунов Н.Ф. *Тромбоз легочной артерии: диагностика, клиника, лечение*. М.: Гемостаз и реология; 2012.
12. Поддубная И.В., Савченко В.Г. (ред.). *Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопротеративных заболеваний*. М.; 2016. 419 с. Режим доступа: http://www.hematology.ru/oncohematology/standarts/clinical_guidelines-draft.pdf
13. McKeage K., Keating G.M. Parnaparin: a review of its use in the management of venous thromboembolism, chronic venous disease and other vascular disorders. *Drugs*. 2008;68(1):105–122. doi: 10.2165/00003495-200868010-00007.
14. Verhaeghe R. The use of low-molecular-weight heparins in cardiovascular disease. *Acta Cardiol*. 1998;53(1):15–21. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9638965/>
15. Bonomini F., Taurone S., Parnigotto P., Zamai L., Rodella L.F., Artico M., Rezzani R. Role of parnaparin in atherosclerosis. *Int J Exp Pathol*. 2016;97(6):457–464. doi: 10.1111/iep.12217.
16. Camporese G., Bernardi E., Noventa F. Update on the clinical use of the low-molecular-weight heparin, parnaparin. *Vasc Health Risk Manag*. 2009;5:819–831. doi: 10.2147/vhrm.s3430.
17. Frampton J.E., Faulds D. Parnaparin: a review of its pharmacology, and clinical application in the prevention and treatment of thromboembolic and other vascular disorders. *Drugs*. 1994;47(4):652–676. doi: 10.2165/00003495-199447040-00007.
18. Dettori A.G., Tagliaferri A., Dall'Aglia E., Pini M. Clinical pharmacology of a new low molecular weight heparin (alfa LMWH-Fluxum). *Int Angiol*. 1988;7(3S):7–18. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2850327/>
19. Palareti G., Legnani C., Bianchini B., Guazzaloca G., Maccaferri M., Marabini A. et al. Pharmacodynamic effects on blood coagulation of a new low molecular weight heparin (alfa-LMWH) in healthy volunteers and gynecologic surgery patients. *Int Angiol*. 1989;8(1):47–52. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2768958>.
20. Копёнкин С.С. Предупреждение венозных тромбозов и осложнений при травмах опорно-двигательного аппарата. *Медицинский совет*. 2016;(10):143–147. doi: 10.21518/2079-701X-2016-10-143-147.
21. Palmieri G.C., Ambrosi G., Ferrero G., Palazzini E., Cossarizza A., Agrati A. Kinetic control in healthy volunteers of low molecular weight heparin anti-thrombotic activity. *Riv Eur Sci Med Farmacol*. 1988;10(3):187–192. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2856292/>
22. Maugeri N., de Gaetano G., Barbanti M., Donati M.B., Cerletti C. Prevention of platelet-polymorphonuclear leukocyte interactions: new clues to the antithrom-

- botic properties of parnaparin, alow molecular weight heparin. *Haematologica*. 2005;90(6):833–839. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15951297/>
23. Melandri G., Semprini F., Cervi V., Candiotti N., Branzi A., Palazzini E., Magnani B. Comparison of efficacy of low molecular weight heparin (parnaparin) with that of unfractionated heparin in the presence of activated platelets in healthy subjects. *Am J Cardiol*. 1993;72(5):450–454. doi: 10.1016/0002-9149(93)91139-9.
 24. Florian-Kujawski M., Hoppensteadt D., Maddineni J., Ziegler H., Fareed J. Differential regulation of thrombin activatable fibrinolytic inhibitor by low molecular weight heparins. Pharmacologic implications. *Int Angiol*. 2004;23(4):346–354.
 25. Prandoni P., Siragusa S., Girolami B., Fabris F. The incidence of heparin-induced thrombocytopenia in medical patients treated with low-molecular-weight heparin: a prospective cohort study. *Blood*. 2005;106(9):3049–3054. doi: 10.1182/blood-2005-03-0912.
 26. Sartori M., Favaretto E., Migliaccio L., Guazzaloca G., Legnani C., Palareti G., Cosmi B. The incidence of heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low molecular weight heparin for superficial vein thrombosis. *Thromb Res*. 2016;139:154–157. doi: 10.1016/j.thromres.2016.02.004.
 27. Chiapuzzo E., Orengo G.B., Ottria G., Chiapuzzo A., Palazzini E., Fusillo M. The use of low molecular weight heparins for postsurgical deep vein thrombosis prevention in orthopaedic patients. *J Int Med Res*. 1988;16(5):359–366. doi: 10.1177/030006058801600505.
 28. Pini M., Tagliaferri A., Manotti C., Lasagni F., Rinaldi E., Dettori A.G. Low molecular weight heparin (alfa LHHW) compared with unfractionated heparin in prevention of deep-vein thrombosis after hip fractures. *Int Angiol*. 1989;8(3):134–139. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2556484/>
 29. Verardi S., Casciani C.U., Nicora E., Forzano F., Origone A., Valle I. et al. A multicentre study on LMW-heparin effectiveness in preventing postsurgical thrombosis. *Int Angiol*. 1988;7(3S):19–24. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2850322/>
 30. Mascali F., Condorelli A., Salanitri G. Postsurgery thromboembolism prevention by LMW heparin subcutaneous administration. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 1988;10:135–141.
 31. Verardi F., Cortese F., Baroni B. Deep vein thrombosis prevention in surgical patients: effectiveness and safety of a new low molecular weight heparin. *Curr Ther Res*. 1989;46:366–372.
 32. Beghi C., Fragnito C., Antonelli A., Reverberi C., Ferrari P., Saccani S., Fesani F. Prevention of deep venous thrombosis by a new low molecular weight heparin (Fluxum) in cardiac surgery. *Int Angiol*. 1993;12(4):383–386. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8207317/>
 33. Speziale F., Verardi S., Taurino M., Nicolini G., Rizzo L., Fiorani P., Palazzini E. Low molecular weight heparin prevention of post-operative deep vein thrombosis in vascular surgery. *Pharmatherapeutica*. 1988;5(4):261–268. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3174726/>
 34. Corrado F., Fini M., Severini G., Benati A., Monetti N. Low-molecular weight heparin (Fluxum) prevention of post-operative thrombosis in urological surgery: a controlled study. *Clin Trials J*. 1989;26:138–148.
 35. Montebugnoli M., Bugamelli S., Calo P., Zangheri E., Ferrari P. Prophylaxis of venous thromboembolism in minor orthopedic surgery with parnaparin. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2007;13(3):249–258. doi: 10.1177/1076029607302667.
 36. Catania G., Salanitri G. Prevention of postoperative deep vein thrombosis by two different heparin types. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol*. 1988;26(6):304–309. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2842266/>
 37. Scholten D.J., Hoedema R.M., Scholten S.E. A comparison of two different prophylactic dose regimens of low molecular weight heparin in bariatric surgery. *Obes Surg*. 2002;12(1):19–24. doi: 10.1381/096089202321144522.
 38. Handeland G.F., Abildgaard U., Holm H.A., Arnesen K.E. Dose adjusted heparin treatment of deep venous thrombosis: a comparison of unfractionated and low molecular weight heparin. *Eur J Clin Pharmacol*. 1990;39(2):107–112. doi: 10.1007/BF00280041.
 39. Imberti D., Baldini E., Pierfranceschi M.G., Nicolini A., Cartelli C., Boni M. et al. Prophylaxis of venous thromboembolism with low molecular weight heparin in bariatric surgery: a prospective, randomised pilot study evaluating two doses of parnaparin (BAFLUX Study). *Obes Surg*. 2014;24(2):284–291. doi: 10.1007/s11695-013-1105-x.
 40. Wilson S.J., Wilbur K., Burton E., Anderson D.R. Effect of patient weight on the anticoagulant

- response to adjusted therapeutic dosage of low-molecular-weight heparin for the treatment of venous thromboembolism. *Haemostasis*. 2001;31(1):42–48. doi: 10.1159/000048043.
41. Sjöström L., Lindroos A.K., Peltonen M., Torgerson J., Bouchard C., Carlsson B. et al. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med*. 2004;351(26):2683–2693. doi: 10.1056/NEJMoa035622.
 42. Brasileiro A.L., Miranda Jr.F., Ettinger J.E., Castro A.A., Pitta G.B.B., de Moura L.K. et al. Incidence of lower limbs deep vein thrombosis after open and laparoscopic gastric bypass: a prospective study. *Obes Surg*. 2008;18(1):52–57. doi: 10.1007/s11695-007-9268-y.
 43. Du W., Zhao C., Wang J., Liu J., Shen B., Zheng Y. Comparison of rivaroxaban and parnaparin for preventing venous thromboembolism after lumbar spine surgery. *J Orthop Surg Res*. 2015;10:78. doi: 10.1186/s13018-015-0223-7.
 44. Prandoni P., Lensing A.W., Büller H.R., Carta M., Cogo A., Vigo M. et al. Comparison of subcutaneous low-molecular-weight heparin with intravenous standard heparin in proximal deep-vein thrombosis. *Lancet*. 1992;339(8791):441–445. doi: 10.1016/0140-6736(92)91054-c.
 45. Hull R.D., Raskob G.E., Pineo G.F., Green D., Trowbridge A.A., Elliott C.G. et al. Subcutaneous low-molecular-weight heparin compared with continuous intravenous heparin in the treatment of proximal-vein thrombosis. *N Engl J Med*. 1992;326(15):975–982. doi: 10.1056/NEJM199204093261502.
 46. Koopman M.M.W., Prandoni P., Piovella F., Ockelford P.A., Brandjes D.P., van der Meer J. et al. Treatment of venous thrombosis with intravenous unfractionated heparin administered in the hospital as compared with subcutaneous low-molecular-weight heparin administered at home. The Tasman Study Group. *N Engl J Med*. 1996;334(11):682–687. doi: 10.1056/NEJM199603143341102.
 47. Bellostà R., Ferrari P., Luzzani L., Carugati C., Cossu L., Talarico M., Sarcina A. Home therapy with LMWH in deep vein thrombosis: randomized study comparing single and double daily administrations. *Angiology*. 2007;58(3):316–322. doi: 10.1177/0003319707301757.
 48. Sannazzari P. Low molecular weight heparin in the symptomatic treatment of chronic venous insufficiency. Controlled double blind study vs calcium heparin. *Panminerva Med*. 1989;31(3):127–133. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2557572/>
 49. Canova R., Celentano R., Gasbarrone L. Long-term treatment of patients with post-phlebotic syndrome by means of a new low-molecular-weight heparin. *NAM*. 1993;9:318–324.
 50. PRIME CARE Study Investigators Group. Comparative efficacy of once daily parnaparin and unfractionated heparin in unstable angina pectoris: PRIME CARE study. *Indian Heart J*. 2005;57(6):648–654. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16521631/>
 51. Wang X.-K., Zhang Y., Yang C.-M., Liu G.-Y. Use of unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin following thrombolytic therapy for acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Clin Drug Invest*. 2006;26(6):341–349. doi: 10.2165/00044011-200626060-00005.
 52. Mannarino E., Pasqualini L., Innocente S., Orlandi U., Scricciolo V., Lombardini R., Ciuffetti G. Efficacy of low-molecular-weight heparin in the management of intermittent claudication. *Angiology*. 1991;42(1):1–7. doi: 10.1177/000331979104200101.
 53. Calabrò A., Piarulli F., Milan D., Rossi A., Coscetti G., Crepaldi G. Clinical assessment of low molecular weight heparin effects in peripheral vascular disease. *Angiology*. 1993;44(3):188–195. doi: 10.1177/000331979304400304.
 54. Simoni G., Lucertini G., Decian F. Low molecular weight heparins: therapeutic insight in peripheral arterial occlusive disease. *Clin Trials Metaanal*. 1993;28(3):137–145. Available at: <https://moh-it-pure.elsevier.com/en/publications/low-molecular-weight-heparins-therapeutic-insight-in-peripheral-a>
 55. Tesi M., Bronchi G.M., Carini A. et al. Efficacy and safety of a new low-molecular weight heparin in the medium-term treatment of atherosclerotic arteriopathy of the lower limbs. *J Drug Dev*. 1989;2:73–82.
 56. Serrao E., Mangialardi N. Treatment of peripheral arteriopathies with a new low weight heparin. Results of a double blind, controlled study. *Panminerva Med*. 1991;33(4):197–204. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1806878>.
 57. Palmieri G., Ambrosi G., Agrati A.M., Ferraro G., Marcozzi S. A new low molecular weight heparin in the treatment of peripheral arterial disease. *Int Angiol*. 1988;7(3S):41–47. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2850326>.
 58. Cao Q., Jiang Y., Shi J., Xu C., Liu X., Yang T. et al. Artemisinin inhibits the proliferation, migration, and inflammatory reaction induced by tumor necrosis factor- α in vascular smooth muscle cells through nuclear factor kappa B pathway. *J Surg Res*. 2015;194(2):667–678. doi: 10.1016/j.jss.2014.12.013.
 59. Schifffrin E.L., Lipman M.L., Mann J.F.E. Chronic kidney disease: effects on the cardiovascular system. *Circulation*. 2007;116(1):85–97. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.678342.

REFERENCES

- Kopenkin S.S. Prevention of venous thromboembolic complications in traumatology and orthopedics. *Khirurgiya. Consilium Medicum = Surgery. Consilium Medicum*. 2005;(1):15–20. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=27002119&>.
- Kolbin A.S., Galankin T.K. Pharmacoeconomic analysis of parnaparin (Fluxum®) use for the prevention of venous thromboembolic events after surgery and for the treatment of thrombophlebitis of superficial veins. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther*. 2017;26(1):66–71. (In Russ.) Available at: <https://clinpharm-journal.ru/files/articles/farmakoeconomicheskij-analiz-primeneniya-parnaparina-flyuksum-dlya-profilaktiki-venoznyh-tromboembolicheskikh-oslozhneniy-pri-hirurgicheskikh-vmeshatelstvah-i-dlya-lecheniya-tromboflebita-poverhnostnyh.pdf>.
- Silvain J., Beygui F., Barthelemy O., Pollack C.Jr., Cohen M., Zeymer U. et al. Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin during percutaneous coronary intervention: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2012;344:e553. doi: 10.1136/bmj.e553.
- Murphy S.A., Gibson C.M., Morrow D.A., Van de Werf F., Menown I.B., Goodman S.G. et al. Efficacy and safety of the low-molecular weight heparin enoxaparin compared with unfractionated heparin across the acute coronary syndrome spectrum: a meta-analysis. *Eur Heart J*. 2007;28(14):2077–2086. doi: 10.1093/eurheartj/ehm224.
- Della Marchina M., Renzi G., Palazzini E. Treatment of phlebotomies with low molecular weight heparin as compared to calcium heparin. *Rif Med*. 1988;104:99.
- Dettori A.G., Tagliaferri A., Dall'Aglio E., Pini M. Clinical pharmacology of a new low molecular weight heparin (Aifa-LMWH-Fluxum). *Int Angiol*. 1988;7(3S):7–18. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2850327/>
- Morozov K.M., Kolbin A.S., Galankin T.L. Network meta-analysis for Parnaparin efficiency in venous thromboembolic prevention in surgery. *Tromboz, gemostaz i reologiya = Thrombosis, Hemostasis and Rheology*. 2018;(1):31–39. (In Russ.) Available at: <https://thrx.ru/index.php/thrx/article/view/133>.
- 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 (VTEC). *Flebologiya = Flebology*. 2015;9(4–2):2–52. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/contents.asp?id=34347895>.
- Tikhilov R.M. (ed.). Prevention of venous thromboembolic complications in traumatology and orthopedics. Russian clinical guidelines. *Travmatologiya i ortopediya Rossii = Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2012;1(appendix). (In Russ.) Available at: <http://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/peortoped.pdf>.
- The national standard of the Russian Federation GOST R 56377–2015. Clinical guidelines (treatment protocols). Prevention of thromboembolic syndromes. *Problemy standartizatsii v zdavookhraneni = Health Care Standardization Problems*. 2015;(7–8):28–68. (In Russ.)
- Rumyantsev A.G., Moroz V.V., Plavunov N.F. *Pulmonary embolism: diagnosis, clinic, treatment*. Moscow: Gemostaz i Reologiya; 2012. (In Russ.)
- Poddubnaya I.V., Savchenko V.G. (eds.). *Russian clinical guidelines for diagnosis and treatment of lymphoproliferative diseases*. Moscow; 2016. 419 p. (In Russ.) Available at: http://www.hematology.ru/oncohematology/standarts/clinical_guidelines-draft.pdf.
- McKeage K., Keating G.M. Parnaparin: a review of its use in the management of venous thromboembolism, chronic venous disease and other vascular disorders. *Drugs*. 2008;68(1):105–122. doi: 10.2165/00003495-200868010-00007.
- Verhaeghe R. The use of low-molecular-weight heparins in cardiovascular disease. *Acta Cardiol*. 1998;53(1):15–21. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9638965/>
- Bonomini F., Taurone S., Parnigotto P., Zamai L., Rodella L.F., Artico M., Rezzani R. Role of parnaparin in atherosclerosis. *Int J Exp Pathol*. 2016;97(6):457–464. doi: 10.1111/iep.12217.
- Camporese G., Bernardi E., Noventa F. Update on the clinical use of the low-molecular-weight heparin, parnaparin. *Vasc Health Risk Manag*. 2009;5:819–831. doi: 10.2147/vhrm.s3430.
- Frampton J.E., Faulds D. Parnaparin: a review of its pharmacology, and clinical application in the prevention and treatment of thromboembolic and other vascular disorders. *Drugs*. 1994;47(4):652–676. doi: 10.2165/00003495-199447040-00007.
- Dettori A.G., Tagliaferri A., Dall'Aglio E., Pini M. Clinical pharmacology of a new low molecular weight heparin (alfa LMWH-Fluxum). *Int Angiol*. 1988;7(3S):7–18. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2850327/>.
- Palareti G., Legnani C., Bianchini B., Guazzaloca G., Maccaferri M., Marabini A. et al. Pharmacodynamic effects on blood coagulation of a new low molecular weight heparin (alfa-LMWH) in healthy volunteers

- and gynecologic surgery patients. *Int Angiol.* 1989;8(1):47–52. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2768958>.
20. Kopenkin S.S. Prevention of venous thromboembolic complications in traumas of locomotor system. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2016;(10):143–147. (In Russ.). doi: 10.21518/2079-701X-2016-10-143-147.
 21. Palmieri G.C., Ambrosi G., Ferrero G., Palazzini E., Cossarizza A., Agrati A. Kinetic control in healthy volunteers of low molecular weight heparin anti-thrombotic activity. *Riv Eur Sci Med Farmacol.* 1988;10(3):187–192. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2856292>.
 22. Maugeri N., de Gaetano G., Barbanti M., Donati M.B., Cerletti C. Prevention of platelet-polymorphonuclear leukocyte interactions: new clues to the antithrombotic properties of parnaparin, a low molecular weight heparin. *Haematologica.* 2005;90(6):833–839. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15951297>.
 23. Melandri G., Semprini F., Cervi V., Candiotti N., Branzi A., Palazzini E., Magnani B. Comparison of efficacy of low molecular weight heparin (parnaparin) with that of unfractionated heparin in the presence of activated platelets in healthy subjects. *Am J Cardiol.* 1993;72(5):450–454. doi: 10.1016/0002-9149(93)91139-9.
 24. Florian-Kujawski M., Hoppensteadt D., Maddineni J., Ziegler H., Fareed J. Differential regulation of thrombin-activatable fibrinolytic inhibitor by low molecular weight heparins. Pharmacologic implications. *Int Angiol.* 2004;23(4):346–354.
 25. Prandoni P., Siragusa S., Girolami B., Fabris F. The incidence of heparin-induced thrombocytopenia in medical patients treated with low-molecular-weight heparin: a prospective cohort study. *Blood.* 2005;106(9):3049–3054. doi: 10.1182/blood-2005-03-0912.
 26. Sartori M., Favaretto E., Migliaccio L., Guazzaloca G., Legnani C., Palareti G., Cosmi B. The incidence of heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low molecular weight heparin for superficial vein thrombosis. *Thromb Res.* 2016;139:154–157. doi: 10.1016/j.thromres.2016.02.004.
 27. Chiapuzzo E., Orenco G.B., Ottria G., Chiapuzzo A., Palazzini E., Fusillo M. The use of low molecular weight heparins for postsurgical deep vein thrombosis prevention in orthopaedic patients. *J Int Med Res.* 1988;16(5):359–366. doi: 10.1177/030006058801600505.
 28. Pini M., Tagliaferri A., Manotti C., Lasagni F., Rinaldi E., Dettori A.G. Low molecular weight heparin (alfa LHWH) compared with unfractionated heparin in prevention of deep-vein thrombosis after hip fractures. *Int Angiol.* 1989;8(3):134–139. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2556484>.
 29. Verardi S., Casciani C.U., Nicora E., Forzano F., Origone A., Valle I. et al. A multicentre study on LMW-heparin effectiveness in preventing postsurgical thrombosis. *Int Angiol.* 1988;7(35):19–24. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2850322/>
 30. Mascali F., Condorelli A., Salanitri G. Postsurgery thromboembolism prevention by LMW heparin subcutaneous administration. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 1988;10:135–141.
 31. Verardi F., Cortese F., Baroni B. Deep vein thrombosis prevention in surgical patients: effectiveness and safety of a new low molecular weight heparin. *Curr Ther Res.* 1989;46:366–372.
 32. Beghi C., Fragnito C., Antonelli A., Reverberi C., Ferrari P., Saccani S., Fesani F. Prevention of deep venous thrombosis by a new low molecular weight heparin (Fluxum) in cardiac surgery. *Int Angiol.* 1993;12(4):383–386. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8207317>.
 33. Speziale F., Verardi S., Taurino M., Nicolini G., Rizzo L., Fiorani P., Palazzini E. Low molecular weight heparin prevention of post-operative deep vein thrombosis in vascular surgery. *Pharmatherapeutica.* 1988;5(4):261–268. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3174726/>
 34. Corrado F., Fini M., Severini G., Benati A., Monetti N. Low-molecular weight heparin (Fluxum) prevention of post-operative thrombosis in urological surgery: a controlled study. *Clin Trials J.* 1989;26:138–148.
 35. Montebugnoli M., Bugamelli S., Calo P., Zangheri E., Ferrari P. Prophylaxis of venous thromboembolism in minor orthopedic surgery with parnaparin. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2007;13(3):249–258. doi: 10.1177/1076029607302667.
 36. Catania G., Salanitri G. Prevention of postoperative deep vein thrombosis by two different heparin types. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol.* 1988;26(6):304–309. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2842266>.
 37. Scholten D.J., Hoedema R.M., Scholten S.E. A comparison of two different prophylactic dose regimens of low molecular weight heparin in bariatric surgery. *Obes Surg.* 2002;12(1):19–24. doi: 10.1381/096089202321144522.
 38. Handeland G.F., Abildgaard U., Holm H.A., Arnesen K.E. Dose adjusted heparin treatment of deep venous thrombosis: a comparison of unfractionated and low molecular weight heparin. *Eur J*

- Clin Pharmacol.* 1990;39(2):107–112. doi: 10.1007/BF00280041.
39. Imberti D., Baldini E., Pierfranceschi M.G., Nicolini A., Cartelli C., Boni M. et al. Prophylaxis of venous thromboembolism with low molecular weight heparin in bariatric surgery: a prospective, randomised pilot study evaluating two doses of parnaparin (BAFLUX Study). *Obes Surg.* 2014;24(2):284–291. doi: 10.1007/s11695-013-1105-x.
 40. Wilson S.J., Wilbur K., Burton E., Anderson D.R. Effect of patient weight on the anticoagulant response to adjusted therapeutic dosage of low-molecular-weight heparin for the treatment of venous thromboembolism. *Haemostasis.* 2001;31(1):42–48. doi: 10.1159/000048043.
 41. Sjöström L., Lindroos A.K., Peltonen M., Torgerson J., Boucharde C., Carlsson B. et al. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med.* 2004;351(26):2683–2693. doi: 10.1056/NEJMoa035622.
 42. Brasileiro A.L., Miranda Jr.F., Ettinger J.E., Castro A.A., Pitta G.B.B., de Moura L.K. et al. Incidence of lower limbs deep vein thrombosis after open and laparoscopic gastric bypass: a prospective study. *Obes Surg.* 2008;18(1):52–57. doi: 10.1007/s11695-007-9268-y.
 43. Du W., Zhao C., Wang J., Liu J., Shen B., Zheng Y. Comparison of rivaroxaban and parnaparin for preventing venous thromboembolism after lumbar spine surgery. *J Orthop Surg Res.* 2015;10:78. doi: 10.1186/s13018-015-0223-7.
 44. Prandoni P., Lensing A.W., Büller H.R., Carta M., Cogo A., Vigo M. et al. Comparison of subcutaneous low-molecular-weight heparin with intravenous standard heparin in proximal deep-vein thrombosis. *Lancet.* 1992;339(8791):441–445. doi: 10.1016/0140-6736(92)91054-c.
 45. Hull R.D., Raskob G.E., Pineo G.F., Green D., Trowbridge A.A., Elliott C.G. et al. Subcutaneous low-molecular-weight heparin compared with continuous intravenous heparin in the treatment of proximal-vein thrombosis. *N Engl J Med.* 1992;326(15):975–982. doi: 10.1056/NEJM199204093261502.
 46. Koopman M.M.W., Prandoni P., Piovello F., Ockelford P.A., Brandjes D.P., van der Meer J. et al. Treatment of venous thrombosis with intravenous unfractionated heparin administered in the hospital as compared with subcutaneous low-molecular-weight heparin administered at home. The Tasman Study Group. *N Engl J Med.* 1996;334(11):682–687. doi: 10.1056/NEJM199603143341102.
 47. Bellosa R., Ferrari P., Luzzani L., Carugati C., Cossu L., Talarico M., Sarcina A. Home therapy with LMWH in deep vein thrombosis: randomized study comparing single and double daily administrations. *Angiology.* 2007;58(3):316–322. doi: 10.1177/0003319707301757.
 48. Sannazzari P. Low molecular weight heparin in the symptomatic treatment of chronic venous insufficiency. Controlled double blind study vs calcium heparin. *Panminerva Med.* 1989;31(3):127–133. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2557572/>
 49. Canova R., Celentano R., Gasbarrone L. Long-term treatment of patients with post-phlebotic syndrome by means of a new low-molecular-weight heparin. *NAM.* 1993;9:318–324.
 50. PRIME CARE Study Investigators Group. Comparative efficacy of once daily parnaparin and unfractionated heparin in unstable angina pectoris: PRIME CARE study. *Indian Heart J.* 2005;57(6):648–654. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16521631/>
 51. Wang X.-K., Zhang Y., Yang C.-M., Liu G.-Y. Use of unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin following thrombolytic therapy for acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Clin Drug Invest.* 2006;26(6):341–349. doi: 10.2165/00044011-200626060-00005.
 52. Mannarino E., Pasqualini L., Innocente S., Orlandi U., Scricciolo V., Lombardini R., Ciuffetti G. Efficacy of low-molecular-weight heparin in the management of intermittent claudication. *Angiology.* 1991;42(1):1–7. doi: 10.1177/000331979104200101.
 53. Calabrò A., Piarulli F., Milan D., Rossi A., Coscetti G., Crepaldi G. Clinical assessment of low molecular weight heparin effects in peripheral vascular disease. *Angiology.* 1993;44(3):188–195. doi: 10.1177/000331979304400304.
 54. Simoni G., Lucertini G., Decian F. Low molecular weight heparins: therapeutic insight in peripheral arterial occlusive disease. *Clin Trials Metaanal.* 1993;28(3):137–145. Available at: <https://moh-it-pure.elsevier.com/en/publications/low-molecular-weight-heparins-therapeutic-insight-in-peripheral-a>.
 55. Tesi M., Bronchi G.M., Carini A. et al. Efficacy and safety of a new low-molecular weight heparin in the medium-term treatment of atherosclerotic arteriopathy of the lower limbs. *J Drug Dev.* 1989;2:73–82.
 56. Serrao E., Mangialardi N. Treatment of peripheral arteriopathies with a new low weight heparin. Results of a double blind, controlled study. *Panminerva Med.* 1991;33(4):197–204. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1806878>.

57. Palmieri G., Ambrosi G., Agrati A.M., Ferraro G., Marcozzi S. A new low molecular weight heparin in the treatment of peripheral arterial disease. *Int Angiol.* 1988;7(35):41–47. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2850326>.
58. Cao Q., Jiang Y., Shi J., Xu C., Liu X., Yang T. et al. Artemisinin inhibits the proliferation, migration, and inflammatory reaction induced by tumor necrosis factor- α in vascular smooth muscle cells through nuclear factor kappa B pathway. *J Surg Res.* 2015;194(2):667–678. doi: 10.1016/j.jss.2014.12.013.
59. Schiffrin E.L., Lipman M.L., Mann J.F.E. Chronic kidney disease: effects on the cardiovascular system. *Circulation.* 2007;116(1):85–97. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.678342.

Информация об авторах:

Лаврентьев Дмитрий Александрович, ординатор кафедры сердечно-сосудистой хирургии, Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27

Зотиков Андрей Евгеньевич, чл.-корр. РАН, д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения хирургии сосудов, Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27; e-mail: aezotikov@gmail.com, a.e.zotikov@gmail.com

Information about the authors:

Dmitry A. Lavrentyev, Resident Medical Practitioner, Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia

Andrey E. Zotikov, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Corr. Member of Russian Academy of Sciences, Principal Researcher, Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: aezotikov@gmail.com, a.e.zotikov@gmail.com

КОМПАКТНЫЕ ИЗДАНИЯ ДЛЯ ВРАЧЕЙ



Авторы материалов – известные опинион-лидеры в различных отраслях медицины

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

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

www.labirint.ru
www.chitai-gorod.ru
www.bookvoed.ru
www.logobook.ru (раздел «Российская литература»)
www.mdk-arbat.ru

О выходе новинок следите на сайте www.remedium.ru в разделе «Медицинские издания»

На сайте можно ознакомиться с содержанием архивных изданий



КОГДА ЗВЕНЬЯ ЦЕПИ РАЗНЫЕ – ЭФФЕКТ
МОЖЕТ БЫТЬ НЕПРЕДСКАЗУЕМ...

Флюксум®

парнапарин

СИЛЬНОЕ ЗВЕНО ВАШЕЙ
АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

- Уникальная процедура фрагментации
- Предсказуемый эффект
- Высокий профиль безопасности



ALFASIGMA

Арт.: АС-РУС-ФЛК-19 (05-2019)

ИНФОРМАЦИЯ по медицинскому применению препарата Флюксум® Торговое название препарата: Флюксум®. Международное непатентованное название (МНН): парнапарин натрия. Лекарственная форма: раствор для подкожного введения. Состав на 1 шприц: Активный ингредиент: парнапарин натрия 3200/4250/6400 анти-Ха МЕ. Вспомогательные вещества: вода для инъекций до 0,3/0,4/0,6 мл. Описание: Прозрачная жидкость от бесцветного до светло-желтого цвета. Фармакотерапевтическая группа: антикоагулянтное средство прямого действия. КодАТХ: [B01AB07]. **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА:** Фармакодинамика. Флюксум® содержит действующее вещество парнапарин натрия, низкомолекулярный гликозаминогликан с молекулярной массой от 4000 до 6000 Да. Фармакокинетика. После подкожного (п/к) введения однократной дозы максимальной анти-Ха активности в плазме создается через 2-3 часа. Период полувыведения около 6 часов. Биодоступность парнапарина натрия, которую оценивают по анти-Ха активности, близка к 100%. Парнапарин натрия распределяется в печени и почках. В печени метаболизируется до неактивных соединений и выводится из организма через почки. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** Профилактика тромбоза глубоких вен (ТГВ) • при общехирургических и ортопедических операциях • у больных с высоким риском развития тромбоза глубоких вен. Лечение тромбоза глубоких вен, посттромбофлебитического синдрома, хронической венозной недостаточности, острого тромбофлебита поверхностных вен, варикоза. Применение при беременности и лактации. Проведенные исследования на животных не показали тератогенного и эмбриотоксического действия парнапарина натрия. Убедительных данных о проникновении через плацентарный барьер и об экскреции в грудное молоко нет. Однако, поскольку полностью нельзя исключить риск токсического влияния парнапарина натрия на плод, то при беременности препарат следует принимать только в случае крайней необходимости и под непосредственным наблюдением врача. При необходимости применения препарата в период лактации, грудное вскармливание следует прекратить. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** Флюксум® вводит в подкожную клетчатку живота, в толщу кожной складки. Игла располагается перпендикулярно складке, между большим и указательным пальцами. Кожная складка удерживается до конца инъекции. Место инъекции необходимо менять. Профилактика ТГВ у пациентов с повышенным риском ТГВ. Общая хирургия: 0,3 мл (3200 анти-Ха МЕ) за 2 часа до операции. Затем 1 раз/сут в течение не менее 7 дней. Ортопедическая хирургия и у пациентов с повышенным риском ТГВ 0,4 мл (4250 анти-Ха МЕ) за 12 часов до и после операции, затем 1 раз/день в течение послеоперационного периода, не менее 10 дней. Лечение ТГВ, 0,6 мл (6400 анти-Ха МЕ) 2 раза в день в течение не менее 7-10 дней. При необходимости лечение можно начать с медленного инфузионного введения 1,2 мл (12800 анти-Ха МЕ) в течение 3-5 дней. После купирования острой фазы заболевания рекомендуется продолжить п/к введение препарата в дозе 0,6 мл (6400 анти-Ха МЕ) или 0,4 мл (4250 анти-Ха МЕ) в течение 10-20 дней. Посттромбофлебитический синдром и хроническая венозная недостаточность По 0,6 мл (6400 анти-Ха МЕ) или 0,4 мл (4250 анти-Ха МЕ) или 0,3 мл (3200 анти-Ха МЕ) в зависимости от тяжести заболевания один раз в сутки в течение не менее 30 дней. Острый тромбофлебит поверхностных вен, варикоза. По 0,6 мл (6400 анти-Ха МЕ) или 0,4 мл (4250 анти-Ха МЕ) или 0,3 мл (3200 анти-Ха МЕ) в зависимости от тяжести заболевания один раз в сутки в течение не менее 20 дней. **ФОРМА ВЫПУСКА** Флюксум® раствор для подкожного введения 3200 анти-Ха МЕ/0,3 мл, 4250 анти-Ха МЕ/0,4 мл, 6400 анти-Ха МЕ/0,6 мл. По 0,3, 0,4 или 0,6 мл препарата в шприц из нейтрального стекла типа I (Евр. Ф), укомплектованный иглой в футляре: по 2 шприца в блистере. По 3 блистера вместе с инструкцией по применению в картонной пачке. УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ. Хранить при температуре не выше 25°C. Хранить в недоступном для детей месте. **СРОК ГОДНОСТИ:** 3 года. Не использовать после срока, указанного на упаковке. **УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК:** По рецепту. Производитель и первичная упаковка. Альфасигма С.п.А. Виа Э. Ферми 1,65020 Аланно (Пескара), Италия. Alfasigma S.p.A., Via E. Fermi 1,65020 Alanno (Pescara), Italy. Более подробную информацию смотрите в инструкции по медицинскому применению или обращайтесь в ООО Альфасигма Рус. Россия, 125005 г. Москва, Тверская улица, 22/2, корпус 1, 4 этаж, пом. VII, комн. 1. **Тел:** +7 (495) 225-3626, эл. адрес: info.ru@alfasigma.com

РЕКЛАМА



Клиническое наблюдение/Clinical observation

Лечение критической ишемии на фоне многократных тромбозов бранши аорто-бедренного шунта и отсутствия дистального русла: 2 случая успешной гибридной реваскуляризации

А.Ф. Харазов^{1,2}, ORCID: 0000-0002-6252-2459В.М. Лучкин³, ORCID: 0000-0002-1260-1677Н.М. Басирова^{3,2}, ORCID: 0000-0002-8933-5602, e-mail: dr.basirova@mail.ruВ.А. Кульбак¹, ORCID: 0000-0001-6743-4012, e-mail: kulbachok@mail.ruА.Л. Маслов¹, ORCID: 0000-0003-0321-0073

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

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

³ Национальный медицинский исследовательский центр «Лечебно-реабилитационный центр»; 125367, Россия, Москва, Ивановское шоссе, д. 3

Резюме

У пациентов с критической ишемией нижних конечностей почти всегда встречается многоуровневое поражение. Им многократно выполняются реконструкции магистральных артерий с целью сохранения пораженной конечности. Основным лимитирующим фактором выполнения подобных операций является отсутствие принимающего сосудистого русла – т. н. путей оттока. Невозможность проведения повторной реваскуляризации конечности обычно приводит к прогрессированию ишемии и ампутации конечности. Представляем 2 случая успешного гибридного лечения пациентов с критической ишемией конечности на фоне тотальной окклюзии артерий (подвздошных и бедренных, в т. ч. и глубокой артерии бедра) после неоднократных попыток открытых операций. Первый пациент, 63 лет, перенес третий по счету тромбоз бранши аорто-бедренного протеза на фоне окклюзии ствола глубокой бедренной артерии и облитерации поверхностной бедренной артерии. Были выполнены механическая реканализация и ангиопластика передней берцовой, подколенной артерий, субинтимальная реканализация и ангиопластика поверхностной бедренной артерии, и бранша аорто-бедренного протеза после тромбэктомии анастомозирована с субинтимальным пространством артерии. У второго пациента, тоже 63 лет, была диагностирована тотальная окклюзия общей наружной подвздошной, общей поверхностной и глубокой бедренных, подколенной артерий и тibiоперонеального ствола. После предварительной механической реканализации и ангиопластики передней берцовой подколенной артерий, субинтимальной реканализации и ангиопластики поверхностной бедренной артерии было выполнено перекрестное аутовенозное бедренно-бедренное шунтирование, при этом дистальный анастомоз перекрестного шунта анастомозирован с субинтимальным пространством поверхностной бедренной артерии. Через 27 мес. после первой операции и 20 мес. – после второй у обоих больных шунты были проходимы, конечности сохранены, болевого синдрома и трофических расстройств не было. Использование сочетания открытой и эндоваскулярной хирургии, возможность анастомозирования сосудов даже после проведенной субинтимальной реканализации и с субинтимальным пространством дает дополнительные возможности для реваскуляризации конечности у такой, казалось бы, безнадежной группы больных критической ишемией конечности.

Ключевые слова: критическая ишемия конечностей, гибридные операции, пути оттока, шунтирование, реваскуляризация

Для цитирования: Харазов А.Ф., Лучкин В.М., Басирова Н.М., Кульбак В.А., Маслов А.Л. Лечение критической ишемии на фоне многократных тромбозов бранши аорто-бедренного шунта и отсутствия дистального русла: 2 случая успешной гибридной реваскуляризации. *Атеротромбоз*. 2020;(2):130-142. doi: 10.21518/2307-1109-2020-2-130-142.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Case of successful hybrid revascularization and limb salvage in patient with CLI after multiply ABF thrombosis and absence of outflow arteries

Aleksander F. Kharazov^{1,2}, ORCID: 0000-0002-6252-2459Vladimir M. Luchkin³, ORCID: 0000-0002-1260-1677Naida M. Basirova^{3,2}, ORCID: 0000-0002-8933-5602, e-mail: dr.basirova@mail.ru

Vladimir A. Kulbak¹, ORCID: 0000-0001-6743-4012, e-mail: kulbachok@mail.ru
 Aleksey L. Maslov¹, ORCID: 0000-0003-0321-0073

¹ Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia

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

³ National Medical Research Center "Medical and Rehabilitation Center"; 3, Ivankovskoye shosse, Moscow, 125367, Russia

Abstract

Patients with CLI often present multilevel disease. They underwent multiply revascularization procedures aiming to save the limb. The main obstacle is absence or poor outflow arteries. Inability to restore bloodflow usually leads to ischemia progression and consequent amputation. We describe two cases of successful treatment of patient with CLI after multiply ABF thrombosis and absence of outflow arteries.

The first 63 years old patient developed the third case of ABF thrombosis as a result of profunda and superficial femoral arteries chronic occlusion. We performed mechanical recanalization and angioplasty of anterior tibial, popliteal, subintimal recanalization and angioplasty of superficial femoral arteries. After that the ABFleg was sutured to subintimal space of femoral artery. The next case was another 63 years old patient with total chronic occlusion of iliac, femoral, popliteal and tibioperoneal trunk. We performed mechanical recanalization and angioplasty of anterior tibial, popliteal, subintimal recanalization and angioplasty of superficial femoral arteries. And then extra anatomy femoro-femoral autovenous bypass, distal anastomosis was performed by using subintimal artery space also. The long term period was 27 months for the first case and 20 months – for the second one. All bypasses were patent.

Therefore this described above approach of hybrid open and endovascular surgery could give additional chance for low limb revascularization in this so-called hopeless group with critical limb ischemia.

Keywords: aorto-femoral bypass, critical limb ischemia, hybrid procedures, outflow disease, shunting, revascularization

For citation: Kharazov A.F., Luchkin V.M., Basirova N.M., Kulbak V.A., Maslov A.L. Case of successful hybrid revascularization and limb salvage in patient with CLI after multiply ABF thrombosis and absence of outflow arteries. *Aterotromboz = Atherothrombosis*. 2020;(2):130-142. (In Russ.) doi: 10.21518/2307-1109-2020-2-130-142.

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

ВВЕДЕНИЕ

У пациентов с критической ишемией нижних конечностей почти всегда встречается многоуровневое поражение. Таким больным многократно выполняются вмешательства на магистральных артериях с целью сохранения пораженной конечности. Ключевым лимитирующим фактором выполнения подобных операций является отсутствие принимающего сосудистого русла – т.н. путей оттока. Невозможность проведения реваскуляризации конечности обычно приводит к прогрессированию ишемии и ампутации конечности. Представляем 2 случая успешного гибридного лечения пациентов с критической ишемией конечности на фоне тотальной окклюзии артерий (подвздошных и бедренных, в т.ч. и глубокой артерии бедра) после неоднократных попыток открытых операций.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 1

Пациент П. 63 лет поступил в отделение хирургии сосудов с жалобами на боли в покое, которые

плохо купировались наркотическими анальгетиками, и изменение цвета кожных покровов левой стопы.

История заболевания: Боли по типу «низкой перемежающейся хромоты» беспокоят более 15 лет. В 2010 г. появились боли в покое в обеих нижних конечностях. При КТА диагностированы стенозы артерий правого подвздошно-бедренного сегмента, стенозы левых общей подвздошной 75% и наружной подвздошной 70% артерий, окклюзия левых общей, глубокой и поверхностной бедренных артерий. Было выполнено аорто-бимедренное шунтирование протезом «Gore-Tex» 16–8–8 мм. Уже тогда было зафиксировано плохое состояние ствола левой глубокой бедренной артерии, что вызывало сомнения в возможности реконструкции артерий левой нижней конечности. Тем не менее левый дистальный анастомоз был сформирован со стволом глубокой бедренной артерии на уровне ветвей четвертого-пятого порядка, что позволило купировать явления критической ишемии. Более того,

после операции расстояние безболевого ходьбы не было ограничено.

В первых числах 2014 г. внезапно появились боли в левой нижней конечности, при КТ-ангиографии диагностирован тромбоз левой ветви аорто-бифедерного шунта. 10.01.2014 выполнена тромбэктомия из левой ветви аорто-бифедерного протеза с реконструкцией левого дистального анастомоза за счет надставки Гортекс 8 мм в ветви 4-го порядка глубокой артерии и аутовенозное бедренно (от левой ветви аорто-бифедерного шунта) подколенное шунтирование слева ниже коленного сустава. 11.01.2014 наступил повторный тромбоз левой ветви аорто-бифедерного шунта и бедренно-подколенного шунта с возвратом болей в покое в конечности. 12.01.2014 выполнена повторная тромбэктомия из шунтов с реконструкцией левого дистального анастомоза аорто-бифедерного шунта путем прямого анастомозирования ветви в аутовенозный бедренно-подколенный шунт и разгрузки левой ветви аорто-бифедерного шунта в ветви глубокой бедренной артерии за счет надставки Гортекс 8 мм. Было отмечено, что причиной тромбоза, скорее всего, послужило именно плохое состояние левой глубокой бедренной артерии, что и явилось причиной формирования основного пути оттока в бедренно-подколенный шунт и созданием разгрузки этого «длинного», фактически аорто-подколенного шунта в ветви глубокой бедренной артерии за счет надставки. После операции боли в покое в левой нижней конечности прекратились.

В июне 2018 г. пациент вновь отметил появление болей в покое в левой нижней конечности. При дообследовании был выявлен очередной тромбоз левой ветви аорто-бифедерного шунта и бедренно-подколенного шунта. При КТА отсутствовало контрастирование ствола и ветвей левой глубокой бедренной артерии (рис. 1–3).

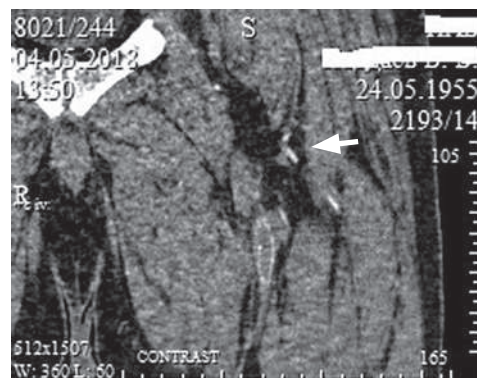
15.06.2018 выполнена тромбэктомия из левой ветви аорто-бифедерного шунта, протезом

РИСУНОК 1. КТ-ангиограмма до последнего вмешательства
FIGURE 1. CT angiogram before the last intervention



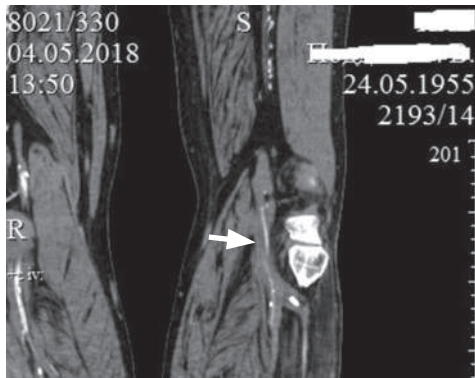
Тромбоз левой ветви аорто-бифедерного шунта (указано стрелкой)

РИСУНОК 2. КТ-ангиограмма до последнего вмешательства
FIGURE 2. CT angiogram before the last intervention

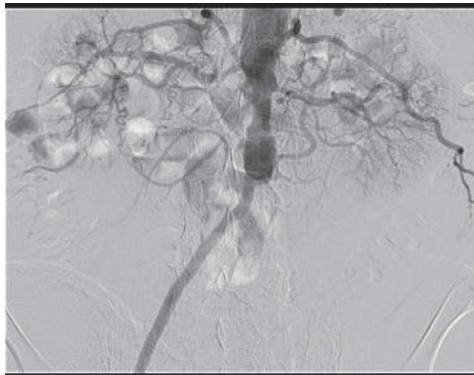


На левом бедре не контрастируются общая, глубокая и поверхностная бедренные артерии, есть ветви латеральной огибающей бедро артерии (указано стрелкой)

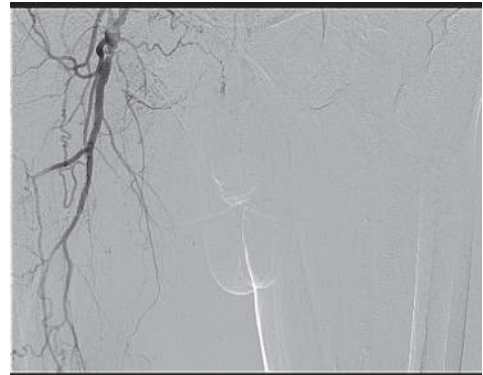
(от ветви аорто-бифедерного шунта) – мало-берцовое шунтирование слева Экофлон 6 мм, однако «разгружать» ветвь было уже некуда, поэтому в послеоперационном периоде

РИСУНОК 3. КТ-ангиограмма до последнего вмешательства**FIGURE 3. CT angiogram before the last intervention**

Резко стенозированная левая подколенная артерия (указано стрелкой), проходимые передняя берцовая и дистальные отделы малоберцовой артерий

РИСУНОК 4. Ангиограмма брюшной аорты и артерий таза до вмешательства**FIGURE 4. Angiogram of the abdominal aorta and pelvic arteries before intervention**

Контрастируется правая ветвь аорто-бифедерного протеза, левая ветвь – тромбирована

РИСУНОК 5. Ангиограмма бедер**FIGURE 5. Hip angiogram**

Контрастируется правый дистальный анастомоз аорто-бифедерного шунта, артерии левого бедра, в т. ч. глубокая бедренная артерия, не контрастируются

РИСУНОК 6. Ангиограмма бедер и подколенных областей**FIGURE 6. Angiogram of hips and popliteal regions**

Артерии левой нижней конечности не контрастируются

диагностирован тромбоз этих протезов, сохранились признаки ишемии левой н/к. Хирургическое лечение на тот момент было признано неэффективным, проведен курс лечения вазопростаном по 60 мкг в течение 10 дней. Болевой синдром

в конечности уменьшился, и пациент был выписан с рекомендацией ампутации конечности при ухудшении состояния.

За время пребывания дома вновь усилились боли в левой нижней конечности, появилась

РИСУНОК 7. Ретроградная пункция левой передней берцовой артерии
FIGURE 7. Retrograde puncture of the left anterior tibial artery



РИСУНОК 8. Ангиограмма левой голени
FIGURE 8. Angiogram of the left tibia



Контрастируется проходима передняя берцовая артерия, окклюзия подколенной, задней и малоберцовых артерий

синюшность кожных покровов левой стопы. Вновь госпитализирован в сосудистый центр в июле 2018 г. Выполнена рентгенконтрастная ангиография (рис. 4–6).

Было принято решение о выполнении попытки гибридной операции.

17.07.2018 двумя хирургическими бригадами, эндоваскулярными и сосудистыми хирургами, была произведена механическая ретроградная реканализация и баллонная ангиопластика передней берцовой, подколенной и поверхностной бедренной артерий слева, тромбэктомия из левой бранши аорто-бедренного протеза, реконструкция левого дистального анастомоза

РИСУНОК 9. Ангиограмма после проведения ретроградной реканализации и баллонной ангиопластики левой подколенной артерии
FIGURE 9. Angiogram after retrograde recanalization and balloon angioplasty of the left popliteal artery

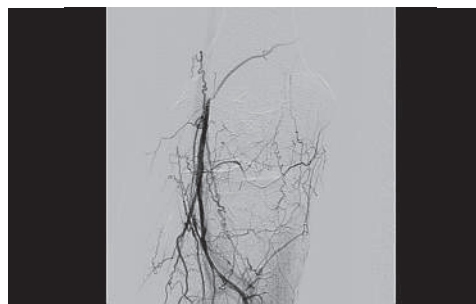


РИСУНОК 10. Проводник ретроградно заведен в левую общую бедренную артерию
FIGURE 10. Conductor is retrogradely directed to the left common femoral artery

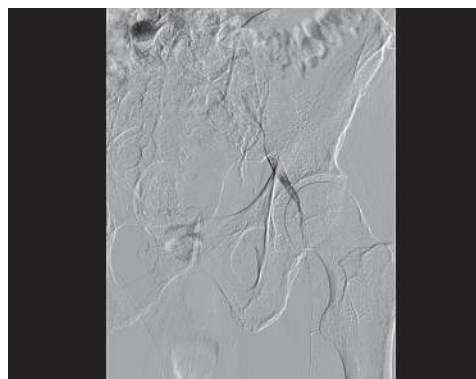


РИСУНОК 11. Сформирован дистальный анастомоз надставки в поверхностную бедренную артерию, контрастируются анастомоз и ретроградно субинтимально реканализованная поверхностная бедренная артерия

FIGURE 11. The distal anastomosis of the extension to the superficial femoral artery is formed, anastomosis and retrogradely subintimally recanalized superficial femoral artery are contrasted

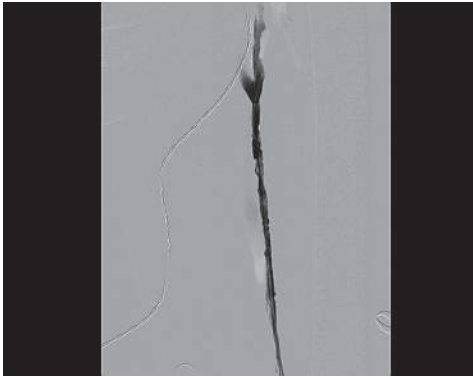
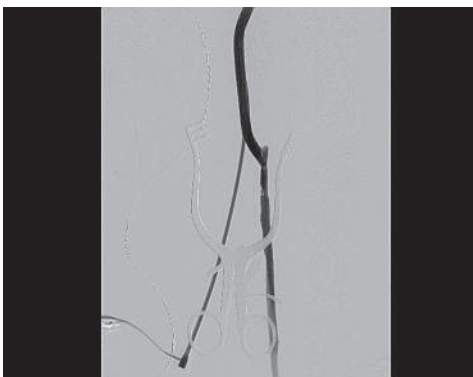


РИСУНОК 12. Финальная картина после проведения антеградной баллонной ангиопластики поверхностной бедренной артерии

FIGURE 12. Final picture after performing an antegrade balloon angioplasty of the superficial femoral artery



Стрелкой указан дистальный анастомоз надставки в поверхностную бедренную артерию

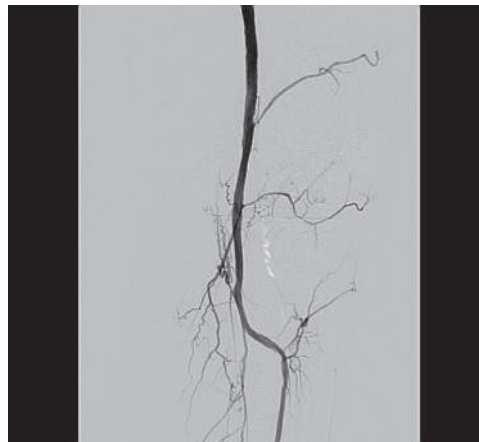
РИСУНОК 13. Финальная картина после баллонной ангиопластики поверхностной бедренной артерии

FIGURE 13. Final picture after balloon angioplasty of the superficial femoral artery



РИСУНОК 14. Финальная картина после баллонной ангиопластики подколенной артерии

FIGURE 14. Final picture after balloon angioplasty of the popliteal artery



аорто-бифедерного шунта за счет надставки в поверхностную бедренную артерию (армированный протез Экофлон 6 мм) (рис. 7–14).

В условиях спинальной анестезии под контролем УЗИ была выполнена пункция передней берцовой артерии в области голеностопного сустава. Произведена ретроградная механическая реканализация и баллонная ангиопластика передней берцовой, подколенной и поверхностной бедренной артерий слева, причем поверхностная бедренная артерия была реканализована субинтимально и ретроградно. Завести проводник дальше левой наружной подвздошной артерии не удалось. Затем выполнен хирургический доступ в верхней трети левого бедра к поверхностной бедренной артерии, произведена артериотомия, визуализировано субинтимальное пространство с проводником (рис. 4). После этого проводник был извлечен и проведена антеградная ангиопластика передней берцовой артерии баллонным катетером 2,5–200 мм, подколенной артерии баллонным катетером 4–80 мм и поверхностной бедренной артерии баллонным катетером 7–200 мм. В области паховой связки выделена тромбированная левая бранша аорто-бифедерного шунта, пересечена, выполнена катетерная и петлевая тромбэктомия, удалены гиалинизированные тромбы до получения центрального пульсирующего кровотока. Затем с левой браншей протеза сформирован анастомоз конец-в-конец надставки армированного протеза Экофлон 6 мм. После этого надставка анастомозирована с субинтимальным просветом левой поверхностной бедренной артерии с фиксацией отслоенной интимы к стенкам анастомоза. Восстановлен кровоток по бранше протеза.

Пунктирована надставка Экофлон, установлен интродьюсер и произведена контрольная ангиография. Выявлен стеноз межпротезного анастомоза и протяженный стеноз реканализованной левой поверхностной бедренной артерии,

в связи с чем произведена баллонная ангиопластика сужений до получения хорошего ангиографического результата (рис. 5 и 6). Интродьюсер удален, место дефекта протеза ушито. Рана дренирована и послойно ушита.

Ранний послеоперационный период протекал без осложнений, раны зажили первичным натяжением. После операции восстановилась пульсация на подколенной артерии, артерии тыла левой стопы, болевой синдром в конечности был купирован и синюшность стопы исчезла. В стационаре пациент получал тройную дезагрегантную и антикоагулянтную терапию (ацетилсалициловая кислота 100 мг, клопидогрел 75 мг, низкомолекулярные гепарины в профилактических дозах). После выписки была также сохранена тройная терапия в виде ацетилсалициловой кислоты 100 мг, клопидогрела 75 мг, ривароксана 5 мг.

Через два месяца, в сентябре 2018 г., у пациента диагностирована парапротезная инфекция в области дистального анастомоза, с которой удалось справиться за счет хирургической обработки гнойного очага левого бедра.

Болей в левой стопе не было, по данным дуплексного сканирования и КТА зона реконструкции артерий левой нижней конечности была проходима (рис. 15–18).

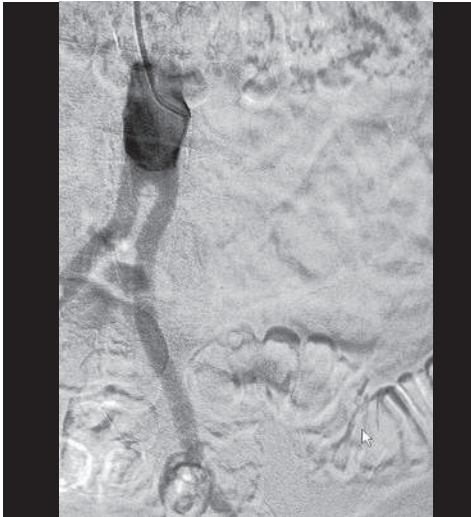
Через 27 мес. (октябрь 2020 г.) состояние больного было удовлетворительным, болей в левой нижней конечности не было, стопа жизнеспособна.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 2

Пациент П., 63 лет, поступил в отделение хирургии сосудов в декабре 2018 г. с жалобами на постоянные боли и наличие трофических язв на левой стопе.

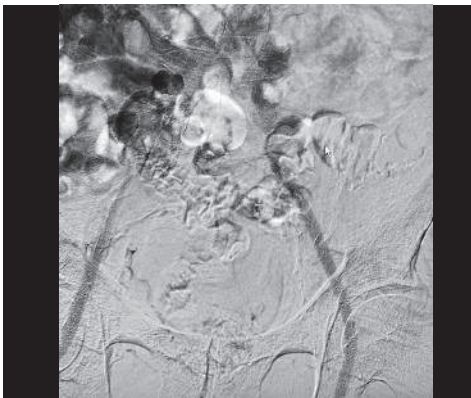
История заболевания: За 8 мес. до поступления отметил появление сильных болей в левой стопе, а затем появились трофические язвы в 1, 2, 3, 4 межпальцевых промежутках. При обследовании по м/жительства (КТА) тотальная окклюзия

РИСУНОК 15. Ангиограмма через 12 мес. после проведенного вмешательства
FIGURE 15. Angiogram in 12 months after the performed intervention



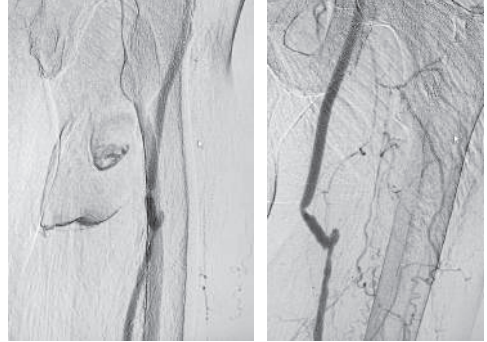
Контрастируется проходимая левая ветвь аорто-бибедренного протеза

РИСУНОК 16. Ангиограмма через 12 мес. после проведенного вмешательства
FIGURE 16. Angiogram in 12 months after the performed intervention



Контрастируется проходимая надставка Экофлон в поверхностную бедренную артерию

РИСУНОК 17. Ангиограмма через 12 мес. после проведенного вмешательства
FIGURE 17. Angiogram in 12 months after the performed intervention



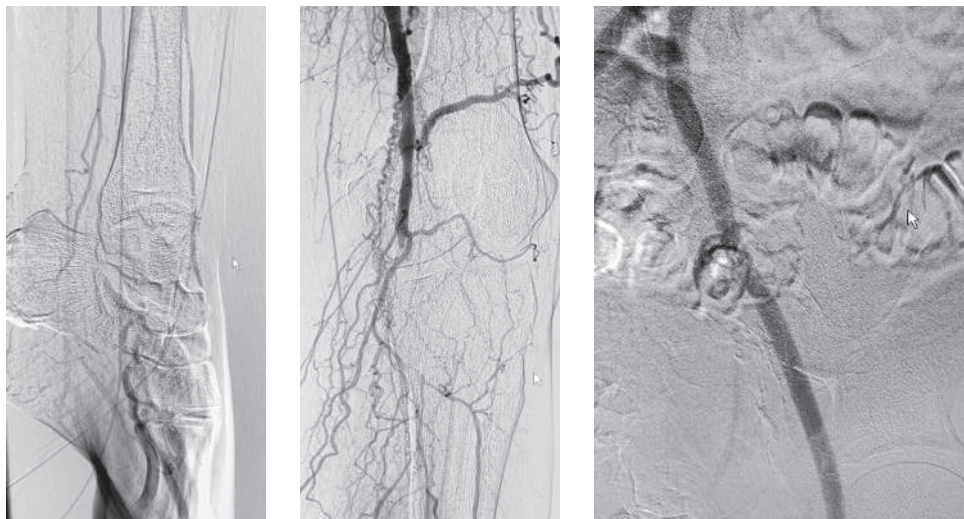
Контрастируется проходимый дистальный анастомоз надставки Экофлон в поверхностную бедренную артерию

левых общей наружной подвздошных, общей поверхностной и глубокой бедренных, подколенной артерий и тибіоперонеального ствола (рис. 19, 20).

24.12.2018 двумя хирургическими бригадами, эндоваскулярными и сосудистыми хирургами, выполнена механическая реканализация, баллонная ангиопластика передней берцовой, подколенной, поверхностной бедренной артерий слева и перекрестное общебедренно-поверхностно-бедренное шунтирование справа налево реверсированной аутовеной.

Иглой 21G под рентгеноскопическим контролем, по анатомическим ориентирам и контролем УЗИ-аппарата выполнена антеградная пункция левой ПББА в дистальной трети по Сельдингеру. Установлен интродьюсер 6F. Проводник с поддержкой баллонного катетера 3,0–150 мм введен в интродьюсер и проведен через окклюзии устья передней берцовой, подколенной, поверхностной бедренной артерий в общую бедренную артерию слева. Выполнена баллонная ангиопластика подколенной, поверхностной бедренной

РИСУНОК 18. Ангиограмма через 12 мес. после проведенного вмешательства
FIGURE 18. Angiogram in 12 months after the performed intervention



Контрастируется проходимая левая подколенная артерия с элементами диссекции

РИСУНОК 19. КТ-ангиография, объемное изображение, вид спереди
PICTURE 19. CT-angiography, three-dimensional image, front view



Не контрастируются подвздошные артерии, глубокая и поверхностная бедренные артерии слева

РИСУНОК 20. КТ-ангиография, объемная, вид сзади
PICTURE 20. CT-angiography, three-dimensional image, rear view



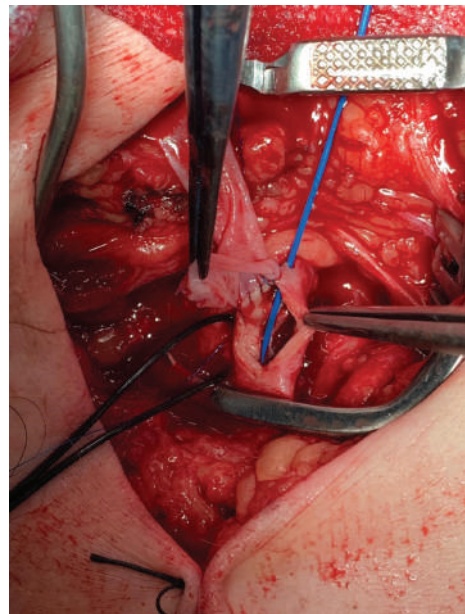
Отсутствует контрастирование окклюзированных поверхностной и глубокой бедренных артерий. Через коллатеральные артерии контрастируются задняя большеберцовая, малоберцовая артерии, дистальные отделы передней большеберцовой артерии

артерий слева на всем протяжении баллонными катетерами 3,0–150 мм и 5,0–200 мм давлениями 8–10 атм.

Произведен забор ствола левой большой подкожной вены на бедре, после реверсии и гидравлической дилатации ее диаметр составил около 5 мм. Выделена левая поверхностная бедренная артерия на 2 см ниже бифуркации общей бедренной артерии, правая общая бедренная артерия. Пережата левая поверхностная бедренная артерия, продольная артериотомия, выявлено, что проводник находится в субинтимальном пространстве, проводник через отдельный вкол выше артериотомического дефекта выведен из артерии (рис. 21). Выполнено перекрестное общебедренно-поверхностно-бедренное шунтирование справа налево реверсированной аутовеной. Дистальный анастомоз сформирован между аутовеной и субинтимальным пространством поверхностной бедренной артерии. Оба анастомоза накладывались конец-в-бок. По ранее выведенному проводнику через отверстие в поверхностной бедренной артерии выше дистального анастомоза перекрестного шунта установлен интродьюсер 6F, через который выполнена баллонная ангиопластика подколенной, поверхностной бедренной артерий слева на всем протяжении баллонным катетером 5,0–200 мм давлениями 8–10 атм. При контрольной ангиографии признаков диссекции, тромбоза не выявлено, кровоток по шунту из правой ОБА в левую ПБА удовлетворительный, кровоток по ПБА и ЗБА восстановлен до плантарной дуги на стопе. В ходе операции введено 10000 Ед гепарина.

Ранний послеоперационный период протекал без осложнений, раны зажили первичным натяжением. После операции восстановилась пульсация на подколенной артерии, артерии тыла левой стопы, болевой синдром в конечности был купирован. В стационаре пациент получал тройную дезагрегантную и антикоагулянтную терапию (ацетилсалициловая кислота 100 мг,

РИСУНОК 21. Вид субинтимального пространства левой поверхностной бедренной артерии с проведенным проводником через отверстие выше артериотомии, начало формирование дистального анастомоза перекрестного шунта с субинтимальным пространством
FIGURE 21. Appearance of the subintimal space of the left superficial femoral artery with the conductor led through the aperture above the arteriotomy, the beginning of formation of distal anastomosis of the crossover shunt with the subintimal space



клопидогрел 75 мг, низкомолекулярные гепарины в профилактических дозах). После выписки была также сохранена тройная терапия в виде ацетилсалициловой кислоты 100 мг, клопидогрела 75 мг, ривароксабана 5 мг.

На момент написания статьи (октябрь 2020 г., через 20 мес. после реваскуляризации) состояние больного было удовлетворительным, болей в левой нижней конечности не было, стопа жизнеспособна.

ОБСУЖДЕНИЕ

В течение многих лет открытые артериальные реконструкции были золотым стандартом лечения заболеваний периферических артерий [1]. Однако в последние два десятилетия показания для эндоваскулярного лечения критической ишемии значительно возросли, что связано с развитием и усовершенствованием возможностей чрескожной транслюминальной ангиопластики и стентирования [2–8].

Открытая реваскуляризация при многоуровневом поражении артерий нижних конечностей требует поэтапных, зачастую длительных, операций и сопряжена с большим травматизмом и риском развития периоперационных осложнений у пациентов с тяжелой сопутствующей патологией [9, 10]. Эндоваскулярные вмешательства имеют преимущество за счет своей малотравматичности [11], но протяженные поражения, вовлечение общей бедренной артерии и ее бифуркации являются ограничивающим фактором таких вмешательств [12]. Гибридная хирургия, представляющая собой комбинацию открытой реконструкции и эндоваскулярного вмешательства, является новой стратегией в лечении многоуровневого поражения артерий, устраняет необходимость в обширном вмешательстве и позволяет отказаться от отдельных поэтапных операций [13–15].

Больные с тромбозами ранее выполненных аорто-бедренных реконструкций представляют собой отдельную категорию, т.к. нередко у них тромбоз бранши протеза происходит за счет окклюзии воспринимающего сосудистого русла, чаще всего глубокой артерии бедра. Непроходимость этой артерии на протяжении «закрывает» возможность выполнения тромбэктомии из протеза и реконструкции дистального анастомоза, что в итоге приводит к ампутации конечности. В отдельных, крайне редких, случаях производится восстановление кровотока по бранше и наложение шунта в подколенную или берцовые артерии с разрузкой в проходимую

латеральную огибающую артерию бедра, если таковая имеется [16].

Субинтимальная реканализация артерий представляет собой еще одну опцию для эндоваскулярной реваскуляризации конечности [17–20]. Есть информация о том, что после тромбоза бедренно-подколенно-дистальных шунтов возможно успешное спасение конечности за счет подобных вмешательств [21–26]. Тем не менее, насколько нам известно, работ по комбинации этой методики с открытыми вмешательствами пока не было.

В доступной нам литературе не удалось найти описаний операций, подобных выполненной нами. На наш взгляд, интерес представляет концепция восстановления кровотока в конечности за счет реканализации поверхностной бедренной артерии при окклюзии глубокой бедренной и формирования дистального анастомоза бранши аорто-бифедерного шунта с субинтимальным пространством артерии. Подобный подход расширяет возможности повторных реваскуляризаций конечности при отсутствии артерий оттока, в частности глубокой бедренной артерии, и в конечном счете дает еще один шанс для сохранения конечности у этой тяжелой и часто бесперспективной категории больных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов с многоуровневым поражением артерий нижних конечностей для восстановления кровотока и купирования явлений критической ишемии часто требуются вмешательства на нескольких артериальных сегментах. Невозможность проведения реваскуляризации конечности у больных с критической ишемией в связи с отсутствием принимающего сосудистого русла приводит к прогрессированию ишемии и ампутации конечности. Особую группу составляют больные, которым уже выполнялись вмешательства, с тотальной окклюзией артерий нижней конечности. Описанная выше методика

предварительной механической субинтимальной реканализации поверхностной бедренной артерии и дальнейшая коррекция путей притока за счет формирования анастомоза с реканализованным субинтимальным пространством дает еще один шанс для сохранения конечности

у группы пациентов с отсутствием «путей оттока».

Поступила / Received 15.10.2020

Поступила после рецензирования / Revised 03.11.2020

Принята в печать / Accepted 05.11.2020

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Balzer J.O., Thalhammer A., Khan V., Zangos S., Vogl T.J., Lehnert T. Angioplasty of the pelvic and femoral arteries in PAOD: results and review of the literature. *Eur J Radiol.* 2010;75(1):48–56. doi: 10.1016/j.ejrad.2010.04.016.
- Tepe G., Zeller T., Albrecht T., Heller S., Schwarzwälder U., Beregi J.P. et al. Local delivery of paclitaxel to inhibit restenosis during angioplasty of the leg. *N Engl J Med.* 2008;358(7):689–699. doi: 10.1056/NEJMoa0706356.
- Dake M.D., Scheinert D., Tepe G., Tessarek J., Fanelli F., Bosiers M. et al. Nitinol stents with polymer-free paclitaxel coating for lesions in the superficial femoral and popliteal arteries above the knee: twelve-month safety and effectiveness results from the Zilver PTX single-arm clinical study. *J Endovasc Ther.* 2011;18(5):613–623. doi: 10.1583/11-3560.1.
- Werk M., Langner S., Reinkensmeier B., Boettcher H.F., Tepe G., Dietz U. et al. Inhibition of restenosis in femoropopliteal arteries: paclitaxel-coated versus uncoated balloon: femoral paclitaxel randomized pilot trial. *Circulation.* 2008;118(13):1358–1365. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.735985.
- Scheller B. Opportunities and limitations of drug-coated balloons in interventional therapies. *Herz.* 2011;36(3):232–239. doi: 10.1007/s00059-011-3462-3.
- Chan Y.C., Cheng S.W. Drug-eluting stents and balloons in peripheral arterial disease: evidence so far. *Int J Clin Pract.* 2011;65(6):664–668. doi: 10.1111/j.1742-1241.2011.02639.x.
- Dake M.D., Ansel G.M., Jaff M.R., Ohki T., Saxon R.R., Smouse H.B. et al. Paclitaxel-eluting stents show superiority to balloon angioplasty and bare metal stents in femoropopliteal disease: twelve-month Zilver PTX randomized study results. *Circ Cardiovasc Interv.* 2011;4(5):495–504. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.111.962324.
- Schmidt A., Piorkowski M., Werner M., Ulrich M., Bausback Y., Bräunlich S. et al. First experience with drug-eluting balloons in infrapopliteal arteries: restenosis rate and clinical outcome. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(11):1105–1109. doi: 10.1016/j.jacc.2011.05.034.
- Pomposelli F.B., Marcaccio E.J., Gibbons G.W., Campbell D.R., Freeman D.V., Burgess A.M. et al. Dorsalis pedis artery bypass: durable limb salvage for foot ischemia in patients with diabetes mellitus. *J Vasc Surg.* 1995;21(3):375–384. doi: 10.1016/s0741-5214(95)70279-2.
- Brothers T.E., Robinson J.G., Elliot B.M., Arens C. Is infrapopliteal bypass compromised by distal origin of the proximal anastomosis? *Ann Vasc Surg.* 1995;9(2):172–178. doi: 10.1007/BF02139660.
- Adam D.J., Beard J.D., Cleveland T., Bell J., Bradbury A.W., Forbes J.F. et al. Bypass versus angioplasty in severe ischemia of the leg (BASIL): multicentre, randomized controlled trial. *Lancet.* 2005;366(9501):1925–1934. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67704-5.
- Jung H.J., Lee S.C., Kim K.Y., Lee S.S. Simultaneous Hybrid Operation Common Femoral Endarterectomy and Endovascular Treatment in Multilevel Peripheral Arterial Disease with Critical Limb Ischemia. *Indian J Surg.* 2018;80(2):140–145. doi: 10.1007/s12262-016-1570-2.
- Wilson S.E., White G.H., Wolf G., Cross A.P. Proximal percutaneous balloon angioplasty and distal bypass for multilevel arterial occlusion. *Ann Vasc Surg.* 1990;4(4):351–355. doi: 10.1007/BF02000498.
- Pfeiffer R.B. Jr., String S.T. Adjunctive use of the balloon dilatation catheter during vascular reconstructive procedure. *J Vasc Surg.* 1986;3(6):841–845. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2940376/>
- Jorshery S.D., Luo J., Zhang Y., Sarac T., Ochoa Chara C.I. Hybrid surgery for bilateral lower extremity inflow revascularization. *J Vasc Surg.* 2019;70(3):768–775.e2. doi: 10.1016/j.jvs.2018.11.037.
- Veith F.J., Gupta S.R., Wengert K.R., Goldsmith J., Rivers S.P., Bakal C.W. et al. Changing arteriosclerotic disease patterns and management strategies in lower-limb-threatening ischemia. *Ann Surg.* 1990;212(4):402–412. doi: 10.1097/0000658-199010000-00003.
- Sultan S., Hynes N. Contemporary management of critical lower limb ischemia in TASC D lesions with subintimal angioplasty in femoro-popliteal lesions,

- tibial angioplasty and sequential compression biomechanical device for infra-inguinal arterial occlusion. Experience and quality of life outcome learned over 25 years. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2014;55(6):813–825. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25216216/>
18. Hong S.J., Ko Y.G., Kim J.S., Hong M.K., Jang Y., Choi D. Midterm outcomes of subintimal angioplasty supported by primary proximal stenting for chronic total occlusion of the superficial femoral artery. *J Endovasc Ther*. 2013;20(6):782–791. doi: 10.1583/13-4398MR.1.
 19. Tay J.S., Ching S.S., Tan Y.K., Kum S.W.C. Endovascular retrograde recanalization in Asian critical limb ischaemia patients. *ANZ J Surg*. 2017;87(9):E61–E64. doi: 10.1111/ans.13649.
 20. Vuruskan E., Saracoglu E. Procedural and Early Outcomes of Two Re-entry Devices for Subintimal Recanalization of Aortoiliac and Femoropopliteal Chronic Total Occlusions. *Korean Circ J*. 2017;47(1):89–96. doi: 10.4070/kcj.2016.0310.
 21. Yin M., Wang W., Huang X., Hong B., Liu X., Li W. et al. Endovascular Recanalization of Chronically Occluded Native Arteries After Failed Bypass Surgery in Patients with Critical Ischemia. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2015;38(6):1468–1476. doi: 10.1007/s00270-015-1119-y.
 22. Li Z., Feng R., Qin F., Zhao Z., Yuan L., Li Y. et al. Recanalization of native superficial femoral artery chronic total occlusion after failed femoropopliteal bypass in patients with critical limb ischemia. *J Interv Cardiol*. 2018;31(2):207–215. doi: 10.1111/joic.12470.
 23. Al-Ameri H., Shin V., Mayeda G.S., Burstein S., Matthews R.V., Kloner R.A., Shavelle D.M. Peripheral chronic occlusions treated with subintimal angioplasty and a true lumen re-entry device. *J Invasive Cardiol*. 2009;21(9):468–472. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19726821/>
 24. Landis G.S., Faries P.L. New techniques and developments to treat long infrainguinal arterial occlusions: Use of reentry devices, subintimal angioplasty, and endografts. *Perspect Vasc Surg Endovasc Ther*. 2007;19(3):285–290. doi: 10.1177/1531003507304452.
 25. Jacobs D.L., Cox D.E., Motaganahalli R. Crossing chronic total occlusions of the iliac and femoral-popliteal vessels and the use of true lumen reentry devices. *Perspect Vasc Surg Endovasc Ther*. 2006;18(1):31–37. doi: 10.1177/153100350601800114.
 26. Araki M., Hirano K., Nakano M., Ito Y., Ishimori H., Yamawaki M. et al. Two-year outcome of the self-expandable stent for chronic total occlusion of the iliac artery. *Cardiovasc Interv Ther*. 2014;29(1):40–46. doi: 10.1007/s12928-013-0210-z.

Информация об авторах:

Харазов Александр Феликсович, к.м.н., старший научный сотрудник отделения хирургии сосудов, Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневого; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27; доцент кафедры ангиологии, сердечно-сосудистой, эндоваскулярной хирургии и аритмологии, Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; SPIN-код: 5239-8127

Лучкин Владимир Михайлович, эндоваскулярный хирург, заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения, Национальный медицинский исследовательский центр «Лечебно-реабилитационный центр»; 125367, Россия, Москва, Ивановское шоссе, д. 3

Басирова Наида Минатуллаевна, аспирантка кафедры ангиологии, сердечно-сосудистой, эндоваскулярной хирургии и аритмологии, Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; SPIN-код: 1957-4287; e-mail: dr.basirova@mail.ru

Кульбак Владимир Алексеевич, к.м.н., научный сотрудник отделения хирургии сосудов, Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневого; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27; SPIN-код: 1111-0538; e-mail: kulbachok@mail.ru

Маслов Алексей Леонидович, аспирант отдела лучевых методов диагностики, Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневого; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27; SPIN-код: 7105-6050

Information about the authors

Aleksander F. Kharazov, Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher of the Department of Vascular Surgery, Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia; Associate Professor of the Department of Angiology, Cardiovascular, Endovascular Surgery and Arrhythmology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

Vladimir M. Luchkin, Endovascular Surgeon, Head of the Department of X-ray Surgical Methods of Diagnostics and Treatment, National Medical Research Center „Medical and Rehabilitation Center“; 3, Ivankovskoye shosse, Moscow, 125367, Russia

Naida M. Basirova, Postgraduate student of the Department of Angiology, Cardiovascular, Endovascular Surgery and Arrhythmology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; e-mail: dr.basirova@mail.ru

Vladimir A. Kulbak, Cand. of Sci. (Med.), Researcher of the Department of Vascular Surgery, Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: kulbachok@mail.ru

Aleksey L. Maslov, Postgraduate student of the Department of Radiological Diagnostics, Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia

doi: 10.21518/2307-1109-2020-2-143-160



Обзорная статья/Review article

К истории изучения болезни Такаясу и хирургических методов ее лечения

А.Е. Зотиков¹, ORCID: 0000-0002-1688-7756, e-mail: aezotikov@gmail.com**В.А. Кульбак**¹, ORCID: 0000-0001-6743-4012, e-mail: kulbachok@mail.ru**А.В. Абросимов**², e-mail: abrosimov.alexey@yandex.ru**Д.А. Лаврентьев**¹, ORCID: 0000-0002-6480-6084, e-mail: lavrdoc94@gmail.com¹ Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27² Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

Резюме

Неспецифический аортоартериит – системное заболевание, относящееся к группе васкулитов, преимущественно поражающее артерии эластического и мышечно-эластического типов крупного и среднего калибра с локализацией воспалительного процесса в меди и адвентиции. В статье описана история развития представлений о клинических проявлениях, морфологических изменениях и течении заболевания с 1761 г. по настоящее время, хронология медицинских достижений в изучении этого заболевания. Истинный интерес к неспецифическому аортоартерииту возник в начале прошлого столетия, когда японский профессор-офтальмолог Mikito Takayasu сообщил о необычных изменениях сосудов сетчатки у 21-летней японской девушки, страдающей синкопальными приступами. Первые публикации касались клинических проявлений у пациентов только с поражением брахиоцефальных артерий. В начале 60-х гг. было установлено, что неспецифический аортоартериит (болезнь Такаясу) может поражать не только ветви дуги аорты, но и грудную аорту, почечные и висцеральные артерии. Именно мозаичные клинические проявления у больных с различными формами болезни Такаясу явились причиной того, что в литературе данное заболевание вплоть до середины 1970-х гг. встречалось под различными терминами: «болезнь отсутствия пульса», «артериит молодых женщин», «брахиоцефальный артериит», «атипичная коарктация аорты», «синдром Мартореллы», «синдром облитерации супрааортальных стволов», «панаортит» или «панартериит», «синдром аортита», «синдром средней части аорты», «окклюзирующая тромбоартериопатия». В обзоре подробно освещена эпидемиология и распространенность этого заболевания. С момента публикации М. Takayasu в 1908 г. изменились воззрения не только на этиологию и патогенез, но и на способы лечения этого заболевания. Большое внимание уделено историческому аспекту первых хирургических операций. Начиная с 1951 г. хирургический метод прочно занял ведущее место в лечении стенозированных поражений сонных артерий, грудной аорты, почечных и висцеральных артерий. Менялись хирургические концепции, однако данные литературы свидетельствуют о неизменности основного принципа лечения: сочетание хирургических вмешательств с различными схемами противовоспалительной терапии.

Ключевые слова: неспецифический аортоартериит, болезнь Такаясу, болезнь отсутствия пульса, панартериит, синдром средней части аорты

Для цитирования: Зотиков А.Е., Кульбак В.А., Абросимов А.В., Лаврентьев Д.А. К истории изучения болезни Такаясу и хирургических методов ее лечения. *Атеротромбоз*. 2020;(2):143-160. doi: 10.21518/2307-1109-2020-2-143-160.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Revisiting the history of Takayasu's disease studies and surgical techniques used in its treatment

Andrey E. Zotikov¹, ORCID: 0000-0002-1688-7756, e-mail: aezotikov@gmail.com**Vladimir A. Kulbak**¹, ORCID: 0000-0001-6743-4012, e-mail: kulbachok@mail.ru**Aleksey V. Abrosimov**², e-mail: abrosimov.alexey@yandex.ru**Dmitry A. Lavrentyev**¹, ORCID: 0000-0002-6480-6084, e-mail: lavrdoc94@gmail.com¹ Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

Abstract

Nonspecific aortoarteritis is a systemic disease, which has been referred to the group of vasculitis affecting elastic and muscular arteries of large and medium calibre with the inflammatory process localized in the media and adventitia. The article presents the history of development of ideas about clinical manifestations, morphological changes and the course of the disease from 1761 to the present day, the timeline of medical advances in this disease studies. The genuine interest in nonspecific aortoarteritis arose at the beginning of the last century, when the Japanese ophthalmologist Mikito Takayasu reported unusual changes in the retinal vessels of a 21-year-old Japanese girl suffering from recurrent bouts of syncope. The first publications dealt with clinical manifestations in the patients, who had not only brachiocephalic arterial involvement. In the early 60s, it was found that nonspecific aortoarteritis (Takayasu's disease) can affect not only the branches of the aortic arch, but also the thoracic aorta, renal and visceral arteries. It was the mosaic clinical manifestations in patients with various forms of Takayasu's disease that caused the presentation of the disease in the literature until the mid-1970s under various terms such as "pulseless disease", "arteritis of young women", "brachiocephalic arteritis", "atypical coarctation of aorta", "Martorell's syndrome", "syndrome of obliteration of the supra-aortic trunks", "panaortitis" or "panarteritis", "aortitis syndrome", "mid-aortic syndrome", "occlusive thromboarteriopathy". The review details the epidemiology and prevalence of this disease. Views not only on the etiology and pathogenesis, but also on the methods of treating this disease have changed since M. Takayasu's publication in 1908. Much attention is paid to the historical aspect of the first surgical procedures. Starting in 1951, the surgical method has firmly taken the lead in the treatment of stenosis of the carotid arteries, thoracic aorta, renal and visceral arteries. Surgical concepts changed, but the literature data indicate the sustainability of the basic principle of treatment: combination of surgical interventions and various anti-inflammatory therapy regimens.

Keywords: nonspecific aortoarteritis, Takayasu's disease, pulseless disease, panarteritis, mid-aortic syndrome

For citation: Zotikov A.E., Kulbak V.A., Abrosimov A.V., Lavrentyev D.A. Revisiting the history of Takayasu's disease studies and surgical techniques used in its treatment. *Aterotromboz = Atherothrombosis*. 2020;(2):143-160. (In Russ.) doi: 10.21518/2307-1109-2020-2-143-160.

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

ВВЕДЕНИЕ

Неспецифический аортоартериит (НАА), или артериит Такаюсу, – системное заболевание, относящееся к группе васкулитов с преимущественным поражением артерий эластического и мышечно-эластического типов крупного и среднего калибра. НАА характеризуется хроническим воспалительным процессом в стенке аорты и крупных артерий, с чередованием острой и хронической стадий [1]. Воспалительный процесс локализуется в меди и адвентиции. Поражение интимы носит вторичный, реактивно-гиперпластический характер. Окклюзирующие поражения артериального русла у больных НАА приводят к развитию ишемии соответствующего органа.

В литературе данное заболевание, вплоть до середины 1970-х гг., наиболее часто встречалось под следующими терминами: «болезнь отсутствия пульса», «артериит молодых женщин», «брахиоцефальный артериит», «атипичная коарктация аорты», «синдром Марторелля», или «синдром облитерации супрааортальных

стволов», «панаортит» или «панартериит», «синдром аортита», «синдром средней части аорты», «окклюзирующая тромбоартериопатия»¹ [2–9].

В отечественной литературе укоренилось название неспецифический аортоартериит, поскольку заболевание характеризуется хроническим воспалительным процессом стенки аорты и артерий.

ИСТОРИЯ ИЗУЧЕНИЯ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОГО АОРТОАРТЕРИИТА

История изучения неспецифического аортоартериита уводит нас в середину XVIII столетия. По сведениям V. Di Giacomo, первое наблюдение неспецифического аортоартериита было описано J. Margagni в 1761 г., который сообщил об аутопсийных находках у 40-летней женщины с утолщением и сужением нисходящего отдела грудной аорты и гипертрофией миокарда [10]. F. Numano и T. Kakatu считают, что первый клинический случай артериита Такаюсу

¹ Абугова С.П. Панартериит аорты и ее ветвей: автореф. дис.... к-та мед. наук. М.; 1964. 235 с.

был опубликован в Японии Rukushi Yamamoto, который наблюдал 45-летнюю пациентку с длительной лихорадкой. Через год у нее исчезла пульсация на правой руке, затем в проекции сонных артерий, а через 11 лет после первичного осмотра пациентка внезапно погибла на фоне одышки. F. Numano и T. Kakatu приводят выдержку из монографии-дневника R. Yamamoto, которая была издана на японском языке в 1830 г. [11].

В европейской литературе в 1835 г. Schlesinger описал стенозирующее поражение нисходящей аорты у девушки 15 лет. У этой пациентки, умершей от сердечной недостаточности, наддиафрагмальная часть аорты была резко сужена. Над сужением имелось аневризматическое расширение аорты, а ниже диафрагмы аорта имела нормальный диаметр [12]. В 1856 г. D. Savori также на основании результатов аутопсии публикует наблюдение «A case of a young woman in whom the main arteries of both upper extremities and of the left side of neck were throughout completely obliterated», в котором сообщает о стенозе ветвей дуги аорты у молодой женщины, страдавшей аневризмой грудной аорты [13]. В 1911 г. L.H. Hasler приводит данные аутопсии пациента, у которого имелось сужение аорты над диафрагмой. Аорта представляла собой 7 мм фиброзный тяж на протяжении 2,5 см [14]. M. Hahn в 1933 г. наблюдал пациента, который погиб в результате гипертонического криза, на вскрытии было обнаружено сужение аорты до 3 мм на уровне диафрагмы [15].

Истинный интерес к неспецифическому аортоартерииту возник в начале прошлого столетия, когда японский профессор-офтальмолог из города Каназавы Mikito Takayasu на XII конференции японского офтальмологического общества, проходившей в 1908 г. в Фукуоке, сделал сообщение о необычных изменениях сосудов сетчатки у 21-летней японской девушки, страдающей синкопальными приступами [16].

Эти изменения характеризовались артериовенозными соустьями на глазном дне вокруг соска зрительного нерва, визуально напоминающими анастомозы между коронарными артериями. На этой же конференции два других профессора-офтальмолога K. Onishi из университета Кюсю и Ts. Kagoshima из университета Кумамото привели два подобных наблюдения, причем Onishi обнаружил отсутствие пульсации на обеих лучевых артериях, а Kagoshima выявил исчезновение пульса на левой лучевой артерии. После этого болезнь стали трактовать как «болезнь отсутствия пульса». Термин «артериит Такаюсу» впервые был использован в Японии Y. Sinmi в 1942 г. [17]. Учитывая то, что Takayasu не отметил изменения пульсации на руках у своей больной, некоторые доктора предлагали впоследствии называть это заболевание не болезнью Такаюсу, а болезнью Такаюсу – Аниши. В англоязычной литературе первыми вспомнили о сообщении Takayasu в 1952 г. американские исследователи W. Cassamisse и J. Whitman, публикуя собственное наблюдение пациентки с «болезнью отсутствия пульса» [18]. A. R. Judge в 1962 г. до выяснения этиологии заболевания предложил называть эту патологию «болезнью» или «артериитом Такаюсу» [19], название, прочно вошедшее в англоязычную литературу.

Вплоть до начала 1950-х гг. в литературе встречаются лишь единичные сообщения, касающиеся клиники, патологической анатомии и этиологии этого заболевания. В 1939 г. T. Okabayashi приводит наблюдение 28-летней женщины, поступившей в отделение психиатрии Токийского университета [20]. Пациентка имела эпилептические припадки и синкопальные состояния, при этом клинически у нее отсутствовал пульс на обеих лучевых артериях и не определялась пульсация в проекции сонных артерий. Спустя неделю после госпитализации больная погибла от нарастающей сердечной недостаточности. Позднее Kunio Gohta,

повторно исследовал аутопсийный материал, выявил воспалительные изменения в интиме и адвентиции, которые назвал панартериитом. Кроме этого, он обнаружил подобные изменения не только в аорте, но и в легочной артерии. Эта работа явилась первым документированным исследованием вовлечения аорты и ее основных ветвей в воспалительный процесс [21].

В 1951 г. в статье под названием «Pulseless disease» R. Shimizu и K. Sano, хирурги Токийского университета, суммировали опыт 25 случаев, опубликованных с 1908 по 1948 г. в Японии, и сообщили о 6 собственных наблюдениях. В этой статье авторы привели детальное описание клинической картины т.н. «болезни отсутствия пульса», которое включало триаду симптомов: отсутствие пульса на руке, «коронарные» анастомозы на глазном дне и усиленный рефлекс каротидного синуса [2].

В 1951 г. норвежские авторы A. Frovig и A. Locken сообщили о двусторонней облитерации сонных артерий у молодой пациентки и привели 4 схожих наблюдения, описанные в литературе. Авторы выделили симптоматику, характерную для этого заболевания: нарушение мозгового кровообращения, изменение глазного дна, атрофию мышц на лице, отсутствие пульсации на руках и в проекции сонных артерий и повышение давления на нижних конечностях [22]. В 1953 г. R. Ross и V. McKusick из Балтимора привели более 100 случаев отсутствия пульса на руках и шее, описанных в литературе, и назвали это заболевание «синдром дуги аорты» [23]. Если первые клинические наблюдения касались в основном пациентов с классической картиной поражения ветвей дуги аорты, то в начале 1950-х гг. стали появляться сообщения о воспалительном заболевании грудной и супраренальной аорты неизвестной этиологии.

В 1951 г. L.J. Adams et al. опубликовали 2 наблюдения за больными с артериальной гипертензией, имеющими стенозы почечной

артерии. В одном случае у пациентки 27 лет авторы, по-видимому, имели дело с артериитом Такаясусу [24]. В 1959 г. T.J. Danaraj и W.H. Ong описали 2 клинических наблюдения двухстороннего стеноза почечных артерий у детей 7 и 12 лет, вызванного артериитом. Пациенты погибли от сердечной недостаточности [25]. Авторы установили, что процесс в аорте и почечных артериях напоминал изменения, встречающиеся в брахиоцефальных артериях при болезни Такаясусу. Билатеральные стенозы почечных артерий впоследствии получили названия синдрома Денерея.

В 1959–1960 гг. появляются сообщения об атипичной коарктации аорты абдоминальной локализации у детей, страдающих артериальной гипертензией, часто заканчивавшейся гибелью юных пациентов [26, 27]. В 1960 г. S. Kimoto привел случай воспалительной коарктации торакоабдоминальной аорты [5], а 1963 г. K. Inada et al. описали 10 наблюдений сочетанных поражений ветвей дуги аорты и торакоабдоминального ее отдела [28]. Именно после этих публикаций стало очевидно, что при болезни Такаясусу стенотический процесс в брахиоцефальных артериях может сочетаться с поражением грудной аорты и почечных артерий.

Приоритет первых наблюдений в СССР следует отдать С.П. Абуговой и Д.Н. Джибладзе, которые независимо друг от друга в 1957 г. опубликовали наблюдения болезни Такаясусу, в которых привели детальное описание клинической картины этого заболевания [29, 30].

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ

В первые годы изучения неспецифического аортоартериита считалось, что это достаточно редкое заболевание встречается только у жителей восточных стран и прежде всего в Японии, Индии и Китае. В 1954 г. E. Asp-Urmark опубликовал статью о «болезни отсутствия пульса» за пределами Японии, в которой привел наблюдения неспецифического

аортоартериита в скандинавских странах [3]. Современные исследования показывают что болезнь Такаюсу встречается повсеместно, однако истинная частота заболеваемости колеблется в различных регионах в весьма значительном диапазоне [31].

Одно из первых эпидемиологических исследований, проведенных С. Restrepo, свидетельствовало, что болезнь Такаюсу вовсе не такое редкое заболевание. По данным 22000 аутопсий частота неспецифического аортоартериита в разных странах была следующей: в США – 0,11%, в Пуэрто-Рико – 0,65%, в Мексике – 2,27%, в Норвегии – 0,27%; в среднем он явился причиной смерти в 0,61% случаев [32].

Однако проведенные в последующие годы клинические и патологоанатомические исследования не подтвердили столь высокой частоты НАА. Так, частота встречаемости болезни Такаюсу в Кувейте составляет 2,2 человек, а в Турции 3,4 человек на миллион [33–35], в Великобритании в популяции людей младше 40 лет частота не превышает 0,3 наблюдения на миллион жителей [36]. В США и скандинавских странах частота заболеваемости колеблется от 2,6 до 6,4 случая на миллион [37–40]. Большую частоту обнаружения болезни Такаюсу отмечают авторы из Норвегии: 22 случая на миллион жителей, при этом авторы подчеркивают, что среди заболевших значительно чаще встречались выходцы из Азии и Африки [41]. По данным А. Rose и Р. Sinclair-Smith (1980 г.), частота заболевания по материалам вскрытий за 26-летний период составила 0,09% [42]. На основании изучения более 200 тыс. аутопсий в Японии было выявлено, что частота неспецифического аортоартериита в этой стране составила 0,033% от всех произведенных вскрытий [15]. Именно из-за редкости патологии в литературе долгое время отсутствовали крупные статистические данные, а большинство авторов приводили лишь единичные наблюдения.

ЕСТЕСТВЕННОЕ ТЕЧЕНИЕ И ВОЗМОЖНОСТИ КОНСЕРВАТИВНОЙ ТЕРАПИИ

Данные литературы, касающиеся естественного течения НАА и отдаленных результатов его консервативного лечения, весьма противоречивы. Это обусловлено прежде всего тем, что за последние 30 лет у больных с установленным диагнозом «НАА» были использованы различные методы консервативного лечения, включающие, как правило, гормональную терапию, лечение антибиотиками, а в последние годы и цитостатиками.

К. Sano приводит данные о 67 больных с неспецифическим аортоартериитом в Японии, 17 (25,4%) из которых умерли в течение 21 года наблюдения [43].

По данным индийских исследователей, через 20 лет с момента установления диагноза заболевания при естественном течении в живых остается около 20% больных [44]. S. Morooka et al., наблюдая за 64 пациентами на протяжении 15 лет, выявил, что в течение 10 лет умерло 62% пациентов, а через 15 лет летальность составила 82% [45].

Д.М. Цирешкин, проведя сводный анализ литературы, установил, что из 261 неоперированных пациентов умерло 26%, причем половина из них в возрасте до 30 лет². Большинство осложнений приходится на первые годы заболевания, что связано с недостаточной адаптацией больных к измененным условиям гемодинамики, а также с агрессивным развитием патологического процесса. Так, в течение 10-летнего срока наблюдения за больными у 30% пациентов наблюдалось острое нарушение мозгового кровообращения, а у 40% больных возникли другие тяжелые осложнения. Среди причин смерти основное место занимали церебральные

² Цирешкин Д.М. Неспецифический аортит торакоабдоминальной локализации (клиника, диагностика, хирургическое лечение): автореф. дис.... д-ра мед. наук. М.; 1976.

осложнения (геморрагические и ишемические инсульты), а также острая сердечная недостаточность [46].

Детальное изучение выживаемости больных при естественном течении НАА было проведено в Японии К. Ishikawa et al. [47]. Оно было основано на результатах наблюдения 120 пациентов в сроки до 34 лет (в среднем 13 лет). Выживаемость за 15-летний период после установления диагноза заболевания составила 82,9%. Анализ различных клинических факторов показал, что наиболее важную роль играли следующие факторы: артериальная гипертензия, ретинопатия, аортальная регургитация и наличие аневризмы аорты. Так, 15-летняя выживаемость в группе пациентов, имевших даже один из этих факторов, составила 66,3%, в то время как у пациентов без факторов риска – 96,4%. У больных с продолжающимся воспалением выживаемость была ниже и составила 67,2%, в то время как в наблюдениях с низкой активностью воспалительного процесса и без рецидивов – 92,9% [47].

Артериальная гипертензия является одним из наиболее неблагоприятных факторов по мнению целого ряда исследователей. Так, по данным I. Ito, среди умерших пациентов более чем в половине наблюдений причиной смерти были осложнения вазоренальной гипертензии [48]. С. Comarmond et al. приводят данные мультицентрового исследования, в котором изучались прогностические факторы и частота осложнений среди 318 пациентов с болезнью Такаясу [49]. Прогрессирование заболевания выявлено в 45% случаев. Неблагоприятными факторами, влияющими на уровень летальности и возникновения тяжелых осложнений, являются поражение почечных артерий и торакоабдоминальной аорты, активность воспалительного процесса и ретинопатия [49]. По данным Н. Ogino, прогрессирование и сосудистые осложнения возникают у 50% пациентов в течение 10 лет [50]. Установлено, что наиболее часто неблагоприятные исходы возникают

при V-типе поражения (тотальное поражение ветвей дуги аорты, грудной и брюшной аорты с висцеральными и почечными артериями) по классификации Hata [51–53]. Другим неблагоприятным фактором является продолжающееся воспаление во время или после реваскуляризации. Изучение развития частоты осложнений показало прямую корреляцию тромбозов с уровнем СОЭ, повышением С-реактивного белка и уровня фибриногена [54]. Быстрая отмена гормонов также статистически достоверно увеличивает частоту рецидивов [55]. Последние чаще возникают в первые 5 лет после постановки диагноза. С. Comarmond et al. выявили, что первый рецидив воспаления в эти сроки возникает у 42% больных, причем у 20% в первый год. Элиминация воспалительных маркеров и достижение стойкой ремиссии является важнейшей задачей консервативного лечения [56, 57]. Имеются данные о более высокой летальности и худших результатах оперативного лечения у пациентов мужского пола. Так, прогрессирование процесса или летальность в течение 5 лет возникали у 57% у мужчин, 38% у женщин [49].

Основным принципом лечения НАА является концепция, что хирургия и медикаментозное лечение не должны противопоставляться друг другу [58]. Консервативное лечение сопровождается пациентами до операции, во время операции и в послеоперационном периоде и представляет собой комплексную задачу. Оно направлено на подавление острого воспаления в стенке аорты и артерий, профилактику возможных осложнений, связанных в основном с артериальной гипертензией.

При неадекватном противовоспалительном лечении процесс переходит в затяжные подострые стадии, что ведет к дальнейшему прогрессированию заболевания. Следует помнить, что даже при достижении клинической ремиссии возможно появление новых поражений [59, 60]. При неэффективном лечении

у 88% больных отмечается прогрессирующее заболевание, а более чем в 61% наблюдений развиваются поражения аорты и магистральных артерий в местах ранее интактных от воспаления [59]. Заслуживает внимания сообщение R. Rajari et al., который одним из первых показал взаимосвязь между результатами хирургического лечения и продолжающимся воспалением. По его данным, у больных с явлениями воспаления проходимость реконструированных артерий в сроки наблюдения до 3 лет составила лишь 53%, в то время как у пациентов, оперированных в хронической стадии заболевания, – 88% [61].

Долгое время в медицинском сообществе не утихали споры о способах купирования воспалительного процесса в стенке аорты и ее ветвей. В реальной клинической практике применялись различные методы лечения, начиная от лечения кортикостероидами [45] и противотуберкулезными препаратами [62, 63] и кончая фито- и иглотерапией [64] и даже терапией прогестероном [65].

В.И. Юдин, проследив отдаленные результаты применения пульс-терапии у 32 пациентов на протяжении 36 мес., отметил, что лишь у 13 (41%) пациентов не было выявлено рецидивов воспаления, тогда как у оставшихся 19 (59%) больных за 3 года наблюдения было отмечено 34 рецидива воспалительного процесса [66]. Проведенные исследования также показали, что морфологическая ремиссия наступает позже (через 3–4 мес. после стойкой нормализации лабораторных показателей), чем клиническая. Так, 10 больных были оперированы непосредственно после завершения курса пульс-терапии. Гистологически выявлено продолжающееся воспаление в стенке аорты у 7 больных. У всех 17 больных, оперированных через 3–4 мес. после успешного завершения курса пульс-терапии, морфологическая картина соответствовала хронической стадии воспаления³.

³ Юдин В.И. Ошибки в диагностике и результаты лечения больных неспецифическим аортоартериитом: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 1993.

Е.А. Бурцевой на основании данных УЗИ, проведенных в отдаленные сроки после пульс-терапии, было доказано, что нормализация клинико-лабораторных показателей сопровождается уменьшением толщины стенки артерий⁴. Подобный регресс степени стеноза под воздействием противовоспалительной терапии по данным МРТ и КТА наблюдали и другие исследователи [67–69].

В последние годы наметились новые подходы к лечению активной стадии неспецифического аортоартериита. Дальнейшие его перспективы связывают с генно-инженерными биологическими препаратами (иммунокорректорами), применение которых создает основу для персонализированной терапии болезни Такаясу. Появились данные об успешном применении ингибиторов фактора некроза опухолей- α (инфликсимаба) [70, 71] и ингибиторов интерлейкина 6 (тоцилизумаба) у части больных с аортоартериитом, резистентным к глюкокортикостероидам [72].

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЕЗНИ ТАКАЯСУ

Эра хирургического лечения НАА берет свое начало с конца 40-х – начала 50-х гг. XX в. В 1951 г. японские исследователи К. Shimizu и К. Sano сообщили о первых успешных вмешательствах на ветвях дуги аорты [2]. Менялись хирургические концепции и идеи, на смену трансторакальным вмешательствам пришли экстраторакальные операции. Заманчивая идея одновременной реконструкции обеих сонных артерий не оправдала себя, поскольку эти операции значительно увеличивают риск геморрагического инсульта. Поэтому на смену одномоментным

⁴ Бурцева Е.А. Роль ультразвуковых методов исследования в диагностике и выборе тактики лечения больных системными васкулитами (неспецифическим аортоартериитом, облитерирующим тромбангиитом, системной склеродермией): автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2008.

бикаротидным реконструкциям пришли операции с поэтапным включением в кровотоки сонных артерий [31].

Одним из самых трудных разделов хирургического лечения НАА являются операции на торакоабдоминальном отделе аорты, висцеральных и почечных артериях. В литературе приоритет первых операций на торакоабдоминальном отделе аорты отдается хирургам из Балтимора. В 1949 г. Н.Т. Bahnson et al. опубликовали 2 наблюдения. Первый случай касался проведения хирургического вмешательства у 35-летней женщины с высокой окклюзией аорты. Во 2 случае у 17-летней девушки было выявлено сужение, расположенное сразу над почечными артериями, при этом у пациентки имелась тяжелая артериальная гипертензия. Авторы не рискнули выполнить реконструктивное вмешательство и ограничились артериальной денервацией почечных сосудов и оментопексией зоны сужения [73].

Практически все первые публикации, касающиеся хирургического лечения стенотических поражений грудной аорты и почечных артерий, трактовались в литературе тех лет как атипичная коарктация аорты, и лишь после публикации S. Kimoto в 1960 г. и K. Inada в 1963 г. атипичную коарктацию с поражением почечных артерий стали связывать с болезнью Такаюсу. Сегодняшние воззрения позволяют убедительно трактовать эти первые операции у больных с атипичной коарктацией как у больных, страдающих НАА [28].

В 1951 г. E.J. Beattie опубликовал наблюдение хирургического лечения у 19-летней девушки, страдающей артериальной гипертензией. При ангиографии было выявлено сужение аорты сразу под диафрагмой. В связи с этим авторы произвели резекцию суженного участка с протезированием гомографтом. К моменту выписки пациентка отметила снижение артериального давления [74].

В 1952 г. F. Glenn впервые использовал дистальную часть селезеночной артерии в качестве шунта, выполнив, по сути дела, шунтирование через чревный ствол суженного наддиафрагмального отдела грудной аорты [75].

В 1953 г. нью-йоркским хирургом R.A. Deterling et al. было опубликовано наблюдение, в котором 23-летней женщине пуэрто-риканского происхождения авторы произвели резекцию наддиафрагмальной части грудной аорты с протезированием гомографтом [76].

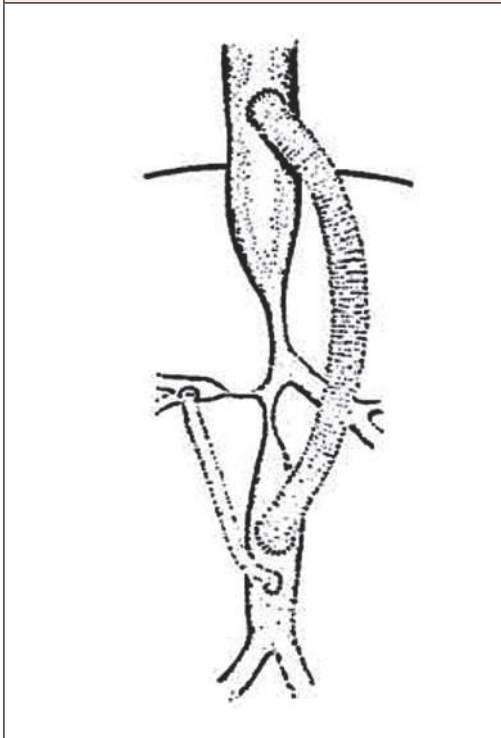
Первая успешная одновременная реконструкция атипичной коарктации и почечной артерии была выполнена 12-летней девочке хирургами из Вашингтонской университетской клиники J.M. Stokes et al. в 1960 г. [77]. Этой же пациентке вторым этапом было произведено орто-правопочечное шунтирование.

В 1964 г. шведские хирурги V. Björk и F. Intonti, изучив литературу, собрали 26 случаев атипичной коарктации, располагающейся в над- и поддиафрагмальной части аорты. В 12 случаях были выполнены реконструктивные операции, 9 из которых оказались успешными. Сами авторы привели наблюдение 18-летней девушки со стенозом над- и поддиафрагмальной частью аорты в сочетании со стенозом правой почечной артерии. Этой пациентке было успешно выполнено орто-аортальное шунтирование и орто-правопочечное шунтирование (рис. 1) [78].

Авторы отметили чрезвычайно плохие результаты наблюдения за 14 неоперированными пациентами. Средняя продолжительность жизни у них составляла 30 лет. Анатомические варианты и варианты хирургической коррекции у первых 12 пациентов, приведенные в этой статье, представлены на рис. 2.

В следующем году F. Robicsec et al. публикуют данные литературы о 33 пациентах с атипичной коарктацией и приводят 3 собственных наблюдения [79].

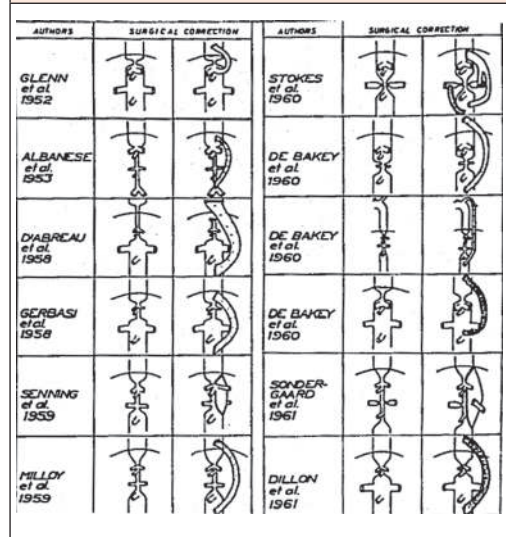
РИСУНОК 1. Схема операции V. Björk и F. Intonti (1964 г.), аорто-аортальное шунтирование, протезирование правой почечной артерии
FIGURE 1. Surgery diagram according to V. Björk и F. Intonti (1964), aorto-aortic bypass grafting, right renal artery replacement



В 1967 г. M.E. De Bakey et al. публикуют первую крупную статистику реконструктивных операций, которая включает 26 пациентов с атипичной коарктацией, из которых у 16 пациентов, находившихся в возрасте от 6 до 41 года, имелись сочетанные стенотические поражения торакоабдоминальной аорты и почечных артерий. Во всех случаях были выполнены шунтирующие операции с реконструкцией почечных артерий. Был получен блестящий результат. Среди оперированных пациентов не было летальных исходов, в 15 случаях был достигнут стойкий гипотензивный эффект. Лишь у одной

РИСУНОК 2. Варианты первых 12 операций хирургической коррекции при атипичной коарктации аорты по V. Björk и F. Intonti (1964 г.)

FIGURE 2. Variants of the first 12 operations of the surgical reconstruction in atypical coarctation of aorta according to V. Björk and F. Intonti (1964)



пациентки 7 лет для коррекции давления пришлось выполнить левостороннюю нефрэктомия в связи с развившимся тромбозом почечной артерии [80].

В России первая успешная реконструктивная операция была выполнена Б.В. Петровским в 1961 г. у мальчика 14 лет со стенозом обеих почечных артерий. Этому пациенту был наложен мезентерико-ренальный анастомоз справа [81]. В апреле 1963 г. у больной 25 лет, страдающей неспецифическим аortoартериитом, Ю.Е. Березов осуществил резекцию с протезированием аневризмы брюшной аорты и правой почечной артерии. В 1965 г., впервые в СССР, А.В. Покровский успешно осуществил бифуркационное аорто-почечное шунтирование у больного 26 лет с двусторонним поражением почечных артерий. Тремя годами раньше, в 1962 г.,

А.В. Покровский впервые в мире использовал разработанный им торакофренолюмботомический доступ для подхода к торакоабдоминальной аорте, висцеральным и почечным артериям. Этот доступ за рубежом получил название «русского доступа» [31]. В 1971 г. А.В. Покровским с соавт. была разработана и внедрена в практику операция трансаортальной эндартерэктомии из торакоабдоминальной аорты и ее ветвей. Эта методика позволила успешно восстанавливать кровотоки по аорте, висцеральным и почечным артериям у пациентов с фиброзными изменениями стенки сосудов [82].

В 1960–1970 гг. в отделении ИССХ им. А.Н. Бакулева быстро накапливается опыт хирургического лечения этого заболевания. Это становится возможным, поскольку в отделении начинают концентрироваться пациенты со всех дальних уголков СССР. Уже в 1991 г. А.В. Покровский публикует результаты хирургического лечения 303 пациентов, что на тот период являлось крупнейшим в мире опытом хирургического лечения подобных больных [37].

Развитие эндоваскулярных технологий, хорошие непосредственные результаты и малая инвазивность позволили использовать эти методы в лечении больных с артериитом Такаясу. Однако среднесрочные и отдаленные результаты эндоваскулярных операций на сонных и почечных артериях при болезни Такаясу свидетельствуют о более высоком риске развития рестеноза как после ангиопластики, так и после стентирования. Несмотря на отсутствие больших сравнительных исследований, результаты открытых хирургических вмешательств кажутся более впечатляющими. По мнению большинства авторов, частота рестенозов после протезирования почечных и сонных артерий у больных с аортоартериитом ниже, чем после эндоваскулярных операций. К тому же открытые реконструкции более целесообразны при пролонгированных стенозах, а также при окклюзиях сосудов [83].

Среди специалистов не утихают споры о необходимости применения стентов во время эндоваскулярных процедур у пациентов с аортоартериитом. Так, в исследовании, опубликованном корейскими учеными, авторы утверждают, что ангиопластика без имплантации стента имеет преимущества по показателю 5-летней проходимости и частоте рестенозов в отдаленные сроки после вмешательства. В их исследуемой группе частота рестенозов после ангиопластики почечных артерий составила 8%, в то время как после стентирования частота рестенозов достигала 66% [84]. Авторы из Индии придерживаются той же точки зрения, отдавая предпочтение первичной баллонной ангиопластике и применяя стентирование в случае развития рестенозов и других осложнений. 5-летняя проходимость почечных артерий в этом исследовании составила 67% [85]. В метаанализе 7 исследований, в которые были включены 266 пациентов, показано, что частота рестенозов выше в группе пациентов, перенесших стентирование почечных артерий, по сравнению с больными, которым выполнялась только ангиопластика почечных артерий. Несмотря на это, снижение уровня артериальной гипертензии было схожим в обеих группах, а частота непосредственно осложнений после операции выше у пациентов после ангиопластики [86]. В исследовании китайских ученых первичная проходимость почечных артерий была выше после баллонной ангиопластики по сравнению со стентированием (90,1% против 75,6%), а частота развития рестенозов и необходимость в повторных операциях выше в группе больных после стентирования почечных артерий [87].

Литературные данные, основанные на анализе отдаленных результатов хирургического и консервативного лечения, позволили выявить некоторые характерные особенности течения и возможности прогнозирования результатов лечения. С годами наметились определенные сдвиги: в частности, при определении

тактических вопросов лечения больных ушли в прошлое бурные дискуссии между терапевтами и хирургами о преимуществах предлагаемых каждой стороной методов лечения. В этой связи уже не вызывает никаких сомнений, что лечение больных должно быть комплексным – адекватная противовоспалительная

терапия, достижение стадии морфологической ремиссии и только затем – реконструктивное вмешательство.

Поступила / Received 23.10.2020

Поступила после рецензирования / Revised 10.11.2020

Принята в печать / Accepted 15.11.2020

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Sen P.K. Non-specific arteritis of the aorta and its main branches. *Bull Soc Int Med*. 1973;32(3):129–136.
2. Shimizu K., Sano K. Pulseless disease. *J Neuropathol Clin Neurol*. 1951;1(1):37–47. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24538949/>
3. Asp-Upmark E. On the pulseless disease outside of Japan. *Acta Med Scan*. 1954;49(3):161–178. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13180224/>
4. Gibbons T.B., King R.L. Obliterative branchiocephalic arteritis: Pulseless disease of Takayasu. *Circulation*. 1957;15(6):845. doi: 10.1161/01.cir.15.6.845.
5. Kimoto S. Surgical treatment of coarctation of the aorta with special reference to atypical coarctation. *Clin Surg (Jap)*. 1960;5:15.
6. Martorell F. The syndrome of occlusion of the supra-aortic trunks. *J Cardiovasc Surg*. 1961;2:291. Available at: <https://www.semanticscholar.org/paper/The-syndrome-of-occlusion-of-the-supraaortic-Martorell/af26e50233bf1f725a3721053f93ed06a58890b1>.
7. Ueda H., Morooka S., Ito I., Yamaguchi H., Takeda T., Saito Y. Clinical observation on 52 cases of aortitis syndrom. *Jpn Heart J*. 1969;10(4):277–288. doi: 10.1536/ihj.10.277.
8. Gupta S. Surgical and hemodynamic considerations in middle aortic syndrome. *Thorax*. 1979;34:470–478. doi: 10.1136/thx.34.4.470.
9. Mackawa M., Ishikawa K. Occlusive thromboaropathy. *Jap Circ*. 1996;30:79.
10. Di Giacomo V. A case of Takayasu's disease occurred over two hundred years ago. *Angiology*. 1984;35(11):750–754. doi: 10.1177/000331978403501111.
11. Numano F., Kakuta T. Takayasu arteritis-five doctors in the history of Takayasu arteritis. *Int J Cardiol*. 1996;54(Suppl. 1):S1–S10. doi: 10.1016/0167-5273(96)02680-0.
12. Schlesinger H. Merkwürdige Verschlussung der Aorta, Casper's. *Vchnschr. f. d. ges. Heilk.* 1835;31:489.
13. Savory D. Case of a young woman in whom the main arteries of both upper extremities and of the left side of neck were throughout completely obliterated. *Med Chir Trans*. 1856;39:205–219. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20896061/>.
14. Hasler L.H. *Über einen Fall von Verschluss der Aorta an ungewohnter Stelle*. Inaug.-Disc. Leipzig; 1911.
15. Hahn M. *Zur Fragtiefsitzender Frage tiefsitzender Stenosen der absteigenden Brustaorta*. Inaug.-Diss. Berlin; 1933.
16. Takayasu M. A case of a peculiar change in the central retinal vessels. *Acta Soc Ophthalmol Jpn*. 1908;12:554.
17. Sinmi Y. A case of Takayasu's arteritis (in Japanese). *Sogo Gannka*. 1942;36:1404–1410.
18. Caccamise W.C., Okuda K. Takayasu's or pulseless disease. *Am J Ophthalmology*. 1954;37(4):6781–6783.
19. Judge R.D., Currier R., Gracie W.A., Fingley M.M. Takayasu's arteritis and the aortic arch syndrome. *Amer J Med*. 1962;32(3):379–392. doi: 10.1016/0002-9343(62)90128-6.
20. Numano F. The story of Takayasu arteritis. *Rheumatology*. 2002;41(1):103–106. doi: 10.1093/rheumatology/41.1.103.
21. Oohta K. Ein seltener Fall von beiderseitigem Carotis Subclavia Verschluss (Ein Beitrag zur Pathologie der anastomosis peripapillaris des Auges mit Fehlendem Radialpuls). *Trans Soc Pathol Jap*. 1940;30:680–690.
22. Frovig A.G., Loken A.C. The syndrome of obliteration of the arterial branches of the aortic arch, due to arteritis; a post-mortem angiographic and pathological study. *Acta Psychiatr Neurol Scand*. 1951;26(3–4):313–337. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14933169/>
23. Ross R.S., McKusick V.A. Aortic arch syndromes: diminished or absent pulses in arteries arising from the arch of the aorta. *AMA Arch Intern Med*. 1953;92(5):701–740. doi: 10.1001/archinte.1953.00240230101011.

24. Adams L.J., Notkin M., Pritchard J.E. Hypertension in two cases of renal artery occlusion. *Canad M A J*. 1951;64:224.
25. Danaraj T.J., Ong W.H. Primary arteritis of abdominal aorta in childred causing bilateral stenosis of renal arteries and hypertension. *Circulation*. 1959;20:856–863. doi: 10.1161/01.cir.20.5.856.
26. Shapiro M.J. Coarctation of the Abdominal Aorta. *Amer J Cardiol*. 1959;4:547.
27. Sato T. et al. Hypertension Caused by Inflammatory Stenosis of the Aorta: Report of a Child Case. *Int Med Pediat (Jap)*. 1958;13:615.
28. Inada K., Yokoyama T., Nakaya R. Atypical Coarctation of the Aorta. *Angiology*. 1963;14:506–517. doi: 10.1177/000331976301401004.
29. Абугова С.П. Болезнь отсутствия пульса. *Клиническая медицина*. 1957;35(1):112–116.
30. Джибладзе Д.Н. Случай болезни отсутствия пульса. *Клиническая медицина*. 1957;35(1):115–117.
31. Покровский А.В., Зотиков А.Е., Юдин В.И. *Неспецифический аортоартериит (болезнь Takayasu)*. М.: ИРИСЪ; 2002. 223 с.
32. Restrepo C., Tejada C., Correa P. Nonsyphilitic aortitis. *Arch Pathol*. 1969;87(1):1–13. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5782433/>
33. El-Reshaid K., Varro J., Al-Duwairi Q., Anim J.T. Takayasu's arteritis in Kuwait. *J Trop Med Hyg*. 1995;98(5):299–305. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7563255/>
34. Birlık M., Kucukyavas Y., Aksu K., Solmaz D., Can G., Taylan A. et al. Epidemiology of Takayasu's arteritis in Turkey. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34(3 Suppl 97):S33–S39. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26633698/>
35. Saritas F., Donmez S., Direskeneli H., Pamuk O.N. The epidemiology of Takayasu arteritis: a hospital-based study from northwestern part of Turkey. *Rheumatol Int*. 2016;36(7):911–916. doi: 10.1007/s00296-016-3445-z .
36. Watts R., Al-Taïar A., Mooney J., Scott D., MacGregor A. The epidemiology of Takayasu arteritis in the UK. *Rheumatology*. 2009;48(8):1008–1011. doi: 10.1093/rheumatology/kep153.
37. Hall S., Barr W., Lie J.T., Stanson A.W., Kazmier F.J., Hunder G.G. Takayasu arteritis. A study of 32 North American patients. *Medicine (Baltimore)*. 1985;64(2):89–99. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2858047/>
38. Mohammad A.J., Mandl T. Takayasu arteritis in southern Sweden. *J Rheumatol*. 2015;42(5):853–858. doi: 10.3899/jrheum.140843.
39. Dreyer L., Faurshou M., Baslund B. A population-based study of Takayasu's arteritis in eastern Denmark. *Clin Exp Rheumatol*. 2011;29(1 Suppl 64):S40–S42. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21385546/>
40. Waern A.U., Andersson P., Hemmingsson A. Takayasu's arteritis: a hospital-region based study on occurrence, treatment and prognosis. *Angiology*. 1983;34(5):311–320. doi: 10.1177/000331978303400504.
41. Gudbrandsson B., Molberg Ø., Garen T., Palm Ø. Prevalence, Incidence, and Disease Characteristics of Takayasu Arteritis by Ethnic Background: Data From a Large, Population-Based Cohort Resident in Southern Norway. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69(2):278–285. doi: 10.1002/acr.22931.
42. Rosse A.G., Sinclair-Smith P. Takayasu's arteritis. A study of 16 autopsy cases. *Arch Pathol Lab Med*. 1980;104(5):231–237. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6102853/>
43. Sano K., Aibo T. Pulseless disease: Summary of our 62 cases. *Jap Circ J*. 1966;30(1):63–67.
44. Stipa S., Callavago A. (eds). *Non specific aortoarteritis in India. Peripheral Arterial Diseases medical and surgical problems*. Rome, Italy; 1982.
45. Morooka S., Ito I., Yamaguchi H., Takeda T., Saito Y. Follow-up observation of aortitis syndrome. *Jpn Heart J*. 1972;13(3):201–213. doi: 10.1536/ihj.13.201.
46. Morooka S., Mukakami T., Sekizawa T., Uchida Y., Iizuka M., Koide T. et al. Rapid progression of an aorticlesion in patients with aortic syndrome. *Jap Heart J*. 1984;25(4):633–637. doi: 10.1536/ihj.25.633.
47. Ishikawa K., Maetani S. Long-term outcome for 120 Japanese patients with Takayasu's disease. Clinical and statistical analyses of related prognostic factors. *Circulation*. 1994;90(4):855–860. doi: 10.1161/01.cir.90.4.1855.
48. Ito I. Medical treatment of Takayasu's arteritis. *Heart Vessels*. 1992;7:133–137. doi: 10.1007/BF01744559.
49. Comarmond C., Biard L., Lambert M., Mekinian A., Ferfar Y., Kahn J.E. et al. Long-term outcomes and prognostic factors of complications in Takayasu arteritis. *Circulation*. 2017;136(12):1114–1122. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.027094.
50. Ogino H., Matsuda H., Minatoya K., Sasaki H., Tanaka H., Matsumura Y. et al. Overview of late outcome of medical and surgical treatment for Takayasu arteritis. *Circulation*. 2008;118(25):2738–2747. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.759589.
51. Lee G.Y., Jang S.Y., Ko S.M., Kim E.K., Lee S.H., Han H. et al. Cardiovascular manifestations of Takayasu arteritis and their relationship to the

- disease activity: analysis of 2004 Korean patients at a single center. *Int J Cardiol.* 2008;159(1):14–20. doi: 10.1016/j.ijcard.2011.01.094.
52. Soto M.E., Espinola N., Flores-Suarez L.F., Reyes P.A. Takayasu arteritis: clinical features in 110 Mexican Mestizo patients and cardiovascular impact on survival and prognosis. *Clin Exp Rheumatol.* 2008;26(3 Suppl 49):S9–S15. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18799047/>
53. Park M.C., Lee S.W., Park Y.B., Chung N.S., Lee S.K. Clinical characteristics and outcomes of Takayasu's arteritis: analysis of 108 patients using standardized criteria for diagnosis, activity assessment, and angiographic classification. *Scand J Rheumatol.* 2005;34(4):284–292. doi: 10.1080/03009740510026526.
54. Saadoun D., Lambert M., Mirault T., Resche-Rigon M., Koskas F., Cluzel P. et al. Retrospective analysis of surgery versus endovascular intervention in Takayasu arteritis: a multicenter experience. *Circulation.* 2012;125(6):813–819. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.058032.
55. Ohgashi H., Haraguchi G., Konishi M., Tezuka D., Kamiishi T., Ishihara T., Isobe M. Improved prognosis of Takayasu arteritis over the past decade: comprehensive analysis of 106 patients. *Circ J.* 2012;76(4):1004–1011. doi: 10.1253/circj.11-1108.
56. Mukhtyar C., Guillemin L., Cid M.C., Dasgupta B., de Groot K., Gross W. et al. European Vasculitis Study Group. EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(3):318–323. doi: 10.1136/ard.2008.088096.
57. Hoffman G.S., Cid M.C., Hellmann D.B., Guillemin L., Stone J.H., Schousboe J. et al. International Network for the Study of Systemic Vasculitides. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of adjuvant methotrexate treatment for giant cell arteritis. *Arthritis Rheum.* 2002;46(5):1309–1318. doi: 10.1002/art.10262.
58. Keiffer E., Piquois A., Bortal A., Bletry O., Godeau P. Reconstructive surgery of the renal arteries in Takayasu's disease. *Ann Vasc Surg.* 1990;4(2):156–165. doi: 10.1007/BF02001372.
59. Kerr G.S., Hallahan C.W., Giordano J., Leavitt R.Y., Fauci A.S., Rottman M., Hoffman G.S. Takayasu arteritis. *Ann Intern Med.* 1994;120(11):919–929. doi: 10.7326/0003-4819-120-11-199406010-00004.
60. Grayson P., Alehashemi S., Bagheri A. ¹⁸F-Fluorodeoxyglucose–Positron Emission Tomography as an imaging Biomarker in a prospective, longitudinal study of patients with Large vessel vasculitis. *Arthritis Rheumatol.* 2018;70(3):439–449. doi: 10.1002/art.40379.
61. Pajari R., Hekali P., Harjola P.T. Treatment of Takayasu's arteritis: an analysis of 29 operated patients. *Thorac Cardiovasc Surg.* 1986;34(3):176–181. doi: 10.1055/s-2007-1020404.
62. Autopsy study of 35 cases, Kinare S.G. Nonspecific aortitis (Takayasu's disease). *Pathol Microbiol (Basel).* 1975;43(2):134–139. doi: 10.1159/000162808.
63. Chugh K.S., Jain S., Sakhuja V., Malik N., Gupta A., Gupta A. et al. Renovascular hypertension due to Takayasu's arteritis among Indian patients. *Q J Med.* 1992;85(307–308):833–843. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1362462/>
64. Shi X.M., Wang C.X., Zhang C.S., Han J.X., Lü F.C., Zheng Y.H. 30 cases of "pulseless disease" treated with acupuncture. *J Tradit Chin Med.* 1986;6(4):273–276.
65. Numano F., Sagara A., Hunado V. Progesteron treatment of Takayasu's disease. *Jap Circulat J.* 1973;38(7):620–625.
66. Покровский А.В., Варава Б.Н., Юдин В.И., Зотиков А.Е. Показания к применению метода пульс-терапии циклофосфаном и 6-метилпреднизолоном у больных неспецифическим аортоартериитом острой и подострой стадией. *Хирургия.* 1990;(12):35–39.
67. Tanigawa K., Eguchi K., Kitamura Y., Kawakami A., Ida H., Yamashita S. et al. Magnetic resonance imaging detection of aortic and pulmonary artery wall thickening in the acute stage of Takayasu arteritis. Improvement of clinical and radiologic findings after steroid therapy. *Arthritis Rheum.* 1992;35(4):476–480. Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/art.1780350419>.
68. Iga K., Gohma I., Hori K. Regression of the left main trunk lesion by steroid administration in Takayasu's aortitis. *Chest.* 1991;99(2):508–510. doi: 10.1378/chest.99.2.508.
69. Ashizawa N., Suzuki S., Kobayashi M., Aoi W., Hashiba K. A case of aortitis syndrome with severe coarctation of the aorta. *Angiology.* 1985;36(3):197–200. doi: 10.1177/000331978503600309.
70. Gudbrandsson B., Molberg Ø., Palm Ø. TNF inhibitors appear to inhibit disease progression and improve outcome in Takayasu arteritis: an observational, population-based time trend study. *Arthritis Res Ther.* 2017;19(1):99. doi: 10.1186/s13075-017-1316-y.
71. Novikov P.I., Smitienko I.O., Moiseev S.V. Tumor necrosis factor alpha inhibitors in patients with Takayasu's arteritis refractory to standard

- immunosuppressive treatment: cases series and review of the literature. *Clin Rheumatol*. 2013;32(12):1827–1832. doi: 10.1007/s10067-013-2380-6.
72. Nakaoka Y., Isobe M., Takei S., Tanaka Y., Ishii T., Yokota S. et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with refractory Takayasu arteritis: results from a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial in Japan (the TAKT study). *Ann Rheum Dis*. 2018;77(3):348–354. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211878.
 73. Bahnson H.T., Cooley R.N., Sloan R.D. Coarctation of the aorta at unusual sites. *Am Heart J*. 1949;38(6):905–913. doi: 10.1016/0002-8703(49)90891-1.
 74. Beattie E.J. Jr., Cooke F. N., Paul J.S., Orbison J.A. Coarctation of Aorta at Level of Diaphragm Treated Successfully with Preserved Human Blood Vessel Graft. *J Thorac Surg*. 1951;21(5):506–512. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14841786/>
 75. Glenn F., Keefer E.B.C., Speer D.S., Dotter C.T. Coarctation of the Lower Thoracic and Abdominal Aorta Immediately Proximal to the Celiac Axis. *Surg Gynec Obstet*. 1952;94:561.
 76. Deterling R.A. Resection of an acquired coarctation of the low thoracic aorta and replacement with a preserved vessel graft. *J Thorac Surg*. 1953;26(3):290–299.
 77. Stokes J.M., Wohltman H., Carlsson E. Coarctation of the Abdominal Aorta and Renal Artery Stenosis Corrected by Surgical Treatment. *Ann Surg*. 1960;152(5):856–860. doi: 10.1097/00000658-196011000-00011.
 78. Björk V., Intonti F. Coarctation of Abdominal Aorta with Right renal artery Stenosis. *Ann Surg*. 1951;160(1):54–60. doi: 10.1097/00000658-196407000-00008.
 79. Robicsec F., Sanger P.W., Daughtery H.K. Coarctation of Abdominal Aorta Diagnosed by Aortography: Report of Three Cases. *Ann Surg*. 1965;162(2):227. doi: 10.1097/00000658-196508000-00009.
 80. De Bakey M.E., Garrett H.E., Howell J.F. Coarctation of the abdominal aorta with renal artery stenosis: surgical considerations. *Ann Surg*. 1967;165(5):830–843. doi: 10.1097/00000658-196705000-00019.
 81. Петровский Б.В., Крылов В.С., Кротовский В.С. О хирургическом лечении «болезни отсутствия пульса» (синдром Такаяси). *Вестник хирургии*. 1962;(4):28–35.
 82. Покровский А.В., Цирешкин Д.М., Работников В.С. и др. Неспецифический стенозирующий аортит. *Грудная хирургия*. 1972;(3):97–103.
 83. Feng R., Wei X., Zhao Z., Bao J., Feng X., Qu L. et al. Aortorenal bypass with autologous saphenous vein in Takayasu arteritis-induced renal artery stenosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2011;42(1):47–53. doi: 10.1016/j.ejvs.2011.03.004.
 84. Park H.S., Do Y.S., Park K.B. et al. Long term results of endovascular treatment in renal arterial stenosis from Takayasu arteritis: angioplasty versus stent placement. *Eur J Radiol*. 2013;82(11):1913–1918. doi: 10.1016/j.ejrad.2013.06.019.
 85. Sharma S., Gupta A. Visceral artery interventions in Takayasu's arteritis. *Semin Intervent Radiol*. 2009;26(3):233–244. doi: 10.1055/s-0029-1225668.
 86. Jeong H.S., Jung J.H., Song G.G., Choi S.J., Hong S.J. Endovascular balloon angioplasty versus stenting in patients with Takayasu arteritis: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(29):e7558. doi: 10.1097/MD.00000000000007558.
 87. Peng M., Ji W., Jiang X., Dong H., Zou Y., Song L. et al. Selective stent placement versus balloon angioplasty for renovascular hypertension caused by Takayasu arteritis: two-year results. *Int J Cardiol*. 2016;205:117e23. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.12.006.

REFERENCES

1. Sen P.K. Non-specific arteritis of the aorta and its main branches. *Bull Soc Int Med*. 1973;32(3):129–136.
2. Shimizu K., Sano K. Pulseless disease. *J Neuropathol Clin Neurol*. 1951;1(1):37–47. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24538949/>
3. Asp-Upmark E. On the pulseless disease outside of Japan. *Acta Med Scan*. 1954;49(3):161–178. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13180224/>
4. Gibbons T.B., King R.L. Obliterative branchiocephalic arteritis: Pulseless disease of Takayasu. *Circulation*. 1957;15(6):845. doi: 10.1161/01.cir.15.6.845.
5. Kimoto S. Surgical treatment of coarctation of the aorta with special reference to atypical coarctation. *Clin Surg (Jap)*. 1960:5:15.
6. Martorell F. The syndrome of occlusion of the supra-aortic trunks. *J Cardiovasc Surg*. 1961;2:291. Available at: <https://www.semanticscholar.org/paper/The-syndrome-of-occlusion-of-the-supraaortic-Martorell/af26e50233bf1f725a3721053f93ed06a58890b1>.
7. Ueda H., Morooka S., Ito I., Yamaguchi H., Takeda T., Saito Y. Clinical observation on 52 cases of aortitis syndrom. *Jpn Heart J*. 1969;10(4):277–288. doi: 10.1536/ihj.10.277.

8. Gupta S. Surgical and hemodynamic considerations in middle aortic syndrome. *Thorax*. 1979;34:470–478. doi: 10.1136/thx.34.4.470.
9. Mackawa M., Ishikawa K. Occlusive thromboaropathy. *Jap Circ*. 1996;30:79.
10. Di Giacomo V. A case of Takayasu's disease occurred over two hundred years ago. *Angiology*. 1984;35(11):750–754. doi: 10.1177/000331978403501111.
11. Numano F., Kakuta T. Takayasu arteritis-five doctors in the history of Takayasu arteritis. *Int J Cardiol*. 1996;54(Suppl. 1):S1–S10. doi: 10.1016/0167-5273(96)02680-0.
12. Schlesinger H. Merkwürdige Verschlussung der Aorta, Caspers. *Vchnschr. f. d. ges. Heilk.* 1835;31:489.
13. Savory D. Case of a young woman in whom the main arteries of both upper extremities and of the left side of neck were throughout completely obliterated. *Med Chir Trans*. 1856;39:205–219. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20896061/>.
14. Hasler L.H. *Über einen Fall von Verschluss der Aorta an ungewohnter Stelle*. Inaug.-Disc. Leipzig; 1911.
15. Hahn M. *Zur Fragtiefsitzender Frage tiefsitzender Stenosen der absteigenden Brustaorta*. Inaug.-Diss. Berlin; 1933.
16. Takayasu M. A case of a peculiar change in the central retinal vessels. *Acta Soc Ophthalmol Jpn*. 1908;12:554.
17. Sinmi Y. A case of Takayasu's arteritis (in Japanese). *Sogo Gannka*. 1942;36:1404–1410.
18. Caccamise W.C., Okuda K. Takayasu's or pulseless disease. *Am J Ophthalmology*. 1954;37(4):6781–6783.
19. Judge R.D., Carrier R., Gracie W.A., Fingley M.M. Takayasu's arteritis and the aortic arch syndrome. *Amer J Med*. 1962;32(3):379–392. doi: 10.1016/0002-9343(62)90128-6.
20. Numano F. The story of Takayasu arteritis. *Rheumatology*. 2002;41(1):103–106. doi: 10.1093/rheumatology/41.1.103.
21. Oohta K. Ein seltener Fall von beiderseitigem Carotis Subclavia verschluss (Ein Beitrag zur Pathologie der anastomosis peripapillaris des Auges mit Fehlendem Radialpuls). *Trans Soc Pathol Jap*. 1940;30:680–690.
22. Frovig A.G., Loken A.C. The syndrome of obliteration of the arterial branches of the aortic arch, due to arteritis; a post-mortem angiographic and pathological study. *Acta Psychiatr Neurol Scand*. 1951;26(3–4):313–337. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14933169/>
23. Ross R.S., McKusick V.A. Aortic arch syndromes: diminished or absent pulses in arteries arising from the arch of the aorta. *AMA Arch Intern Med*. 1953;92(5):701–740. doi: 10.1001/archinte.1953.00240230101011.
24. Adams L.J., Notkin M., Pritchard J.E. Hypertension in two cases of renal artery occlusion. *Canad M A J*. 1951;64:224.
25. Danaraj T.J., Ong W.H. Primary arteritis of abdominal aorta in children causing bilateral stenosis of renal arteries and hypertension. *Circulation*. 1959;20:856–863. doi: 10.1161/01.cir.20.5.856.
26. Shapiro M.J. Coarctation of the Abdominal Aorta. *Amer J Cardiol*. 1959;4:547.
27. Sato T. et al. Hypertension Caused by Inflammatory Stenosis of the Aorta: Report of a Child Case. *Int Med Pediat (Jap)*. 1958;13:615.
28. Inada K., Yokoyama T., Nakaya R. Atypical Coarctation of the Aorta. *Angiology*. 1963;14:506–517. doi: 10.1177/000331976301401004.
29. Abugova S.P. Pulseless disease. *Klinicheskaya meditsina = Clinical Medicine*. 1957;35(1):112–116. (In Russ.)
30. Dzhibladze D.N. Pulseless disease case. *Klinicheskaya meditsina = Clinical Medicine*. 1957;35(1):115–117. (In Russ.)
31. Pokrovskii A.V., Zotikov A.E., Yudin V.I. *Nonspecific aortoarteritis Takayasu's disease*. M.: IRIS; 2002.223 p. (In Russ.)
32. Restrepo C., Tejada C., Correa P. Nonsyphilitic aortitis. *Arch Path*. 1969;87(1):1–13. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5782433/>
33. El-Reshaid K., Varro J., Al-Duwairi Q., Anim J.T. Takayasu's arteritis in Kuwait. *J Trop Med Hyg*. 1995;98(5):299–305. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7563255/>
34. Birlık M., Kucukyavas Y., Aksu K., Solmaz D., Can G., Taylan A. et al. Epidemiology of Takayasu's arteritis in Turkey. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34(3 Suppl 97):S33–S39. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26633698/>
35. Saritas F., Donmez S., Direskeneli H., Pamuk O.N. The epidemiology of Takayasu arteritis: a hospital-based study from northwestern part of Turkey. *Rheumatol Int*. 2016;36(7):911–916. doi: 10.1007/s00296-016-3445-z .
36. Watts R., Al-Taïar A., Mooney J., Scott D., MacGregor A. The epidemiology of Takayasu arteritis in the UK. *Rheumatology*. 2009;48(8):1008–1011. doi: 10.1093/rheumatology/kep153.
37. Hall S., Barr W., Lie J.T., Stanson A.W., Kazmier F.J., Hunder G.G. Takayasu arteritis. A study of 32 North American patients. *Medicine (Baltimore)*. 1985;64(2):89–99. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2858047/>

38. Mohammad A.J., Mandl T. Takayasu arteritis in southern Sweden. *J Rheumatol*. 2015;42(5):853–858. doi: 10.3899/jrheum.140843.
39. Dreyer L., Faurischou M., Baslund B. A population-based study of Takayasu's arteritis in eastern Denmark. *Clin Exp Rheumatol*. 2011;29(1 Suppl 64):S40–S42. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21385546/>
40. Waern A.U., Andersson P., Hemmingsson A. Takayasu's arteritis: a hospital-region based study on occurrence, treatment and prognosis. *Angiology*. 1983;34(5):311–320. doi: 10.1177/000331978303400504.
41. Gudbrandsson B., Molberg Ø., Garen T., Palm Ø. Prevalence, Incidence, and Disease Characteristics of Takayasu Arteritis by Ethnic Background: Data From a Large, Population-Based Cohort Resident in Southern Norway. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69(2):278–285. doi: 10.1002/acr.22931.
42. Rosse A.G., Sinclair-Smith P. Takayasu's arteritis. A study of 16 autopsy cases. *Arch Pathol Lab Med*. 1980;104(5):231–237. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6102853/>
43. Sano K., Aibo T. Pulseless disease: Summary of our 62 cases. *Jap Circ J*. 1966;30(1):63–67.
44. Stipa S., Callavago A. (eds). *Non specific aortoarteritis in India. Peripheral Arterial Diseases medical and surgical problems*. Rome, Italy; 1982.
45. Morooka S., Ito I., Yamaguchi H., Takeda T., Saito Y. Follow-up observation of aortitis syndrome. *Jpn Heart J*. 1972;13(3):201–213. doi: 10.1536/ihj.13.201.
46. Morooka S., Mukakami T., Sekizawa T., Uchida Y., Iizuka M., Koide T. et al. Rapid progression of an aortic lesion in patients with aortic syndrome. *Jap Heart J*. 1984;25(4):633–637. doi: 10.1536/ihj.25.633.
47. Ishikawa K., Maetani S. Long-term outcome for 120 Japanese patients with Takayasu's disease. Clinical and statistical analyses of related prognostic factors. *Circulation*. 1994;90(4):855–860. doi: 10.1161/01.cir.90.4.1855.
48. Ito I. Medical treatment of Takayasu's arteritis. *Heart Vessels*. 1992;7:133–137. doi: 10.1007/BF01744559.
49. Comarmond C., Biard L., Lambert M., Mekinian A., Ferfar Y., Kahn J.E. et al. Long-term outcomes and prognostic factors of complications in Takayasu arteritis. *Circulation*. 2017;136(12):1114–1122. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.027094.
50. Ogino H., Matsuda H., Minatoya K., Sasaki H., Tanaka H., Matsumura Y. et al. Overview of late outcome of medical and surgical treatment for Takayasu arteritis. *Circulation*. 2008;118(25):2738–2747. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.759589.
51. Lee G.Y., Jang S.Y., Ko S.M., Kim E.K., Lee S.H., Han H. et al. Cardiovascular manifestations of Takayasu arteritis and their relationship to the disease activity: analysis of 204 Korean patients at a single center. *Int J Cardiol*. 2008;159(1):14–20. doi: 10.1016/j.ijcard.2011.01.094.
52. Soto M.E., Espinola N., Flores-Suarez L.F., Reyes P.A. Takayasu arteritis: clinical features in 110 Mexican Mestizo patients and cardiovascular impact on survival and prognosis. *Clin Exp Rheumatol*. 2008;26(3 Suppl 49):S9–S15. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18799047/>
53. Park M.C., Lee S.W., Park Y.B., Chung N.S., Lee S.K. Clinical characteristics and outcomes of Takayasu's arteritis: analysis of 108 patients using standardized criteria for diagnosis, activity assessment and angiographic classification. *Scand J Rheumatol*. 2005;34(94):284–292. doi: 10.1080/03009740510026526.
54. Saadoun D., Lambert M., Mirault T., Resche-Rigon M., Koskas F., Cluzel P. et al. Retrospective analysis of surgery versus endovascular intervention in Takayasu arteritis: a multicenter experience. *Circulation*. 2012;125(6):813–819. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.058032.
55. Ohigashi H., Haraguchi G., Konishi M., Tezuka D., Kamiishi T., Ishihara T., Isobe M. Improved prognosis of Takayasu arteritis over the past decade: comprehensive analysis of 106 patients. *Circ J*. 2012;76(4):1004–1011. doi: 10.1253/circj.cj-11-1108.
56. Mukhtyar C., Guillevin L., Cid M.C., Dasgupta B., de Groot K., Gross W. et al. European Vasculitis Study Group. EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(3):318–323. doi: 10.1136/ard.2008.088096.
57. Hoffman G.S., Cid M.C., Hellmann D.B., Guillevin L., Stone J.H., Schousboe J. et al. International Network for the Study of Systemic Vasculitides. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of adjuvant methotrexate treatment for giant cell arteritis. *Arthritis Rheum*. 2002;46(5):1309–1318. doi: 10.1002/art.10262.
58. Keiffer E., Piquois A., Bertal A., Bletry O., Godeau P. Reconstructive surgery of the renal arteries in Takayasu's disease. *Ann Vasc Surg*. 1990;4(2):156–165. doi: 10.1007/BF02001372.
59. Kerr G.S., Hallahan C.W., Giordano J., Leavitt R.Y., Fauci A.S., Rotttem M., Hoffman G.S. Takayasu arteritis. *Ann Intern Med*. 1994;120(11):919–929. doi: 10.7326/0003-4819-120-11-199406010-00004.

60. Grayson P., Alehashemi S., Bagheri A. ¹⁸F-Fluorodeoxyglucose–Positron Emission Tomography as an imaging Biomarker in a prospective, longitudinal study of patients with Large vessel vasculitis. *Arthritis Rheumatol.* 2018;70(3):439–449. doi: 10.1002/art.40379.
61. Pajari R., Hekali P., Harjola P.T. Treatment of Takayasu's arteritis: an analysis of 29 operated patients. *Thorac Cardiovasc Surg.* 1986;34(3):176–181. doi: 10.1055/s-2007-1020404.
62. Autopsy study of 35 cases, Kinare S.G. Nonspecific aortitis (Takayasu's disease). *Pathol Microbiol (Basel).* 1975;43(2):134–139. doi: 10.1159/000162808.
63. Chugh K.S., Jain S., Sakhuja V., Malik N., Gupta A., Gupta A. et al. Renovascular hypertension due to Takayasu's arteritis among Indian patients. *Q J Med.* 1992;85(307–308):833–843. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1362462/>
64. Shi X.M., Wang C.X., Zhang C.S., Han J.X., Lü F.C., Zheng Y.H. 30 cases of "pulseless disease" treated with acupuncture. *J Tradit Chin Med.* 1986;6(4):273–276.
65. Numano F., Sagara A., Hunado V. Progesteron treatment of Takayasu's disease. *Jap Circlat J.* 1973;38(7):620–625.
66. Pokrovskii A.V., Varava B.N., Yudin V.I., Zotikov A.E. Indications for the use of pulse cyclophosphamide and 6-methylprednisolone therapy regime in patients with acute and subacute nonspecific aortoarteritis. *Khirurgiya = Surgery.* 1990;(12):35–39. (In Russ.)
67. Tanigawa K., Eguchi K., Kitamura Y., Kawakami A., Ida H., Yamashita S. et al. Magnetic resonance imaging detection of aortic and pulmonary artery wall thickening in the acute stage of Takayasu arteritis. Improvement of clinical and radiologic findings after steroid therapy. *Arthritis Rheum.* 1992;35(4):476–480. Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/art.1780350419>.
68. Iga K., Gohma I., Hori K. Regression of the left main trunk lesion by steroid administration in Takayasu's aortitis. *Chest.* 1991;99(2):508–510. doi: 10.1378/chest.99.2.508.
69. Ashizawa N., Suzuki S., Kobayashi M., Aoi W., Hashiba K. A case of aortitis syndrome with severe coarctation of the aorta. *Angiology.* 1985;36(3):197–200. doi: 10.1177/000331978503600309.
70. Gudbrandsson B., Molberg Ø., Palm Ø. TNF inhibitors appear to inhibit disease progression and improve outcome in Takayasu arteritis; an observational, population-based time trend study. *Arthritis Res Ther.* 2017;19(1):99. doi: 10.1186/s13075-017-1316-y.
71. Novikov P.I., Smitienko I.O., Moiseev S.V. Tumor necrosis factor alpha inhibitors in patients with Takayasu's arteritis refractory to standard immunosuppressive treatment: cases series and review of the literature. *Clin Rheumatol.* 2013;32(912):1827–1832. doi: 10.1007/s10067-013-2380-6.
72. Nakaoka Y., Isobe M., Takei S., Tanaka Y., Ishii T., Yokota S. et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with refractory Takayasu arteritis: results from a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial in Japan (the TAKT study). *Ann Rheum Dis.* 2018;77(3):348–354. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211878.
73. Bahnson H.T., Cooley R.N., Sloan R.D. Coarctation of the aorta at unusual sites. *Am Heart J.* 1949;38(6):905–913. doi: 10.1016/0002-8703(49)90891-1.
74. Beattie E.J. Jr., Cooke F. N., Paul J.S., Orbison J.A. Coarctation of Aorta at Level of Diaphragm Treated Successfully with Preserved Human Blood Vessel Graft. *J Thorac Surg.* 1951;21(5):506–512. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14841786/>
75. Glenn F., Keefer E.B.C., Speer D.S., Dotter C.T. Coarctation of the Lower Thoracic and Abdominal Aorta Immediately Proximal to the Celiac Axis. *Surg Gynec Obstet.* 1952;94:561.
76. Deterling R.A. Resection of an acquired coarctation of the low thoracic aorta and replacement with a preserved vessel graft. *J Thorac Surg.* 1953;26(3):290–299.
77. Stokes J.M., Wohlman H., Carlsson E. Coarctation of the Abdominal Aorta and Renal Artery Stenosis Corrected by Surgical Treatment. *Ann Surg.* 1960;152(5):856–860. doi: 10.1097/00000658-196011000-00011.
78. Björk V., Intonti F. Coarctation of Abdominal Aorta with Right renal artery Stenosis. *Ann Surg.* 1951;160(1):54–60. doi: 10.1097/00000658-196407000-00008.
79. Robicsek F., Sanger P.W., Daugherty H.K. Coarctation of Abdominal Aorta Diagnosed by Aortography: Report of Three Cases. *Ann Surg.* 1965;162(2):227. doi: 10.1097/00000658-196508000-00009.
80. De Bakey M.E., Garrett H.E., Howell J.F. Coarctation of the abdominal aorta with renal artery stenosis: surgical considerations. *Ann Surg.* 1967;165(5):830–843. doi: 10.1097/00000658-196705000-00019.
81. Petrovskii B.V., Krylov V.S., Krotovskii V.S. Surgical management of "pulseless disease" (Takayashi's syndrome). *Vestnik Khirurgii = Herald of Surgery.* 1962;(4):28–35. (In Russ.)

82. Pokrovskii A.V., Tsireskin D.M., Rabotnikov V.S. et al. Nonspecific stenosing aortitis. *Grudnaya khirurgiya = Thoracic Surgery*. 1972;(3):97-103. (In Russ.)
83. Feng R., Wei X., Zhao Z., Bao J., Feng X., Qu L. et al. Aortorenal bypass with autologous saphenous vein in Takayasu arteritis-induced renal artery stenosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2011;42(1):47–53. doi: 10.1016/j.ejvs.2011.03.004.
84. Park H.S., Do Y.S., Park K.B. et al. Long term results of endovascular treatment in renal arterial stenosis from Takayasu arteritis: angioplasty versus stent placement. *Eur J Radiol*. 2013;82(11):1913–1918. doi: 10.1016/j.ejrad.2013.06.019.
85. Sharma S., Gupta A. Visceral artery interventions in Takayasu's arteritis. *Semin Intervent Radiol*. 2009;26(3):233–244. doi: 10.1055/s-0029-1225668.
86. Jeong H.S., Jung J.H., Song G.G., Choi S.J., Hong S.J. Endovascular balloon angioplasty versus stenting in patients with Takayasu arteritis: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(29):e7558. doi: 10.1097/MD.00000000000007558.
87. Peng M., Ji W., Jiang X., Dong H., Zou Y., Song L. et al. Selective stent placement versus balloon angioplasty for renovascular hypertension caused by Takayasu arteritis: two-year results. *Int J Cardiol*. 2016;205:117e23. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.12.006.

Информация об авторах:

Зотиков Андрей Евгеньевич, чл.-корр. РАН, профессор, ведущий научный сотрудник отделения хирургии сосудов, Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27; e-mail: aezotikov@gmail.com

Кульбак Владимир Алексеевич, к.м.н., научный сотрудник отделения хирургии сосудов, Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27; e-mail: kulbachok@mail.ru

Абросимов Алексей Владимирович, ординатор кафедры ангиологии, сосудистой, рентгенэндоваскулярной хирургии и аритмологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; e-mail: abrosimov.alexey@yandex.ru

Лаврентьев Дмитрий Александрович, ординатор кафедры сердечно-сосудистой хирургии, Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27; e-mail: lavrdoc94@gmail.com

Information about the authors:

Andrey E. Zotikov, Corr. Member of. RAS, Professor, Leading Research Associate, Department of Vascular Surgery, Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: aezotikov@gmail.com

Vladimir A. Kulbak, Cand. of Sci. (Med.), Research Associate, Department of Vascular Surgery, Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: kulbachok@mail.ru

Aleksey V. Abrosimov, Resident Physician, Department of Angiology, Vascular, X-ray Endovascular Surgery and Arrhythmology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Trubetskaya St., Moscow, 125993, Russia; e-mail: abrosimov.alexey@yandex.ru

Dmitry A. Lavrentyev, Resident Physician, Department of Cardiovascular Surgery, Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: lavrdoc94@gmail.com

doi: 10.21518/2307-1109-2020-2-161-168



Клинический случай/Clinical case

Клинический случай парадоксальной эмболии, вызвавшей острый инфаркт миокарда после тромбоза глубоких вен

Ю.В. Ларчикова

А.Д. Эрлих[✉], e-mail: alexeyerlikh@gmail.com

И.Н. Сметанина

Н.Ю. Желтов

Городская клиническая больница №29 им. Н.Э. Баумана; 111020, Россия, Москва, Госпитальная площадь, д. 2

Резюме

Парадоксальная тромбоемболия из-за наличия открытого овального окна (ООО) – явление довольно редкое, тем более когда в результате эмболии развивается острый инфаркт миокарда (ИМ). Представленный клинический случай парадоксальной эмболии интересен по нескольким причинам: во-первых, первичным заболеванием у пациента стал тромбоз глубоких вен (ТГВ) и тромбоемболия легочной артерии (ТЭЛА), во-вторых, по-видимому, именно из-за ТЭЛА и последующей перегрузки правых отделов сердца скрытое ООО стало явным, в-третьих, причиной парадоксальной эмболии стали, по-видимому, фрагменты большого тромба, застрявшего в ООО, в-четвертых, сложившаяся клиническая ситуация была неоднозначной в отношении принятия медицинских решений, в первую очередь касающихся антитромботической терапии.

Ключевые слова: парадоксальная эмболия, открытое овальное окно, острый инфаркт миокарда, тромбоз глубоких вен, ТЭЛА, антикоагулянты, НОАК

Для цитирования: Ларчикова Ю.В., Эрлих А.Д., Сметанина И.Н., Желтов Н.Ю. Клинический случай парадоксальной эмболии, вызвавшей острый инфаркт миокарда после тромбоза глубоких вен. *Атеротромбоз*. 2020;(2):161-168. doi: 10.21518/2307-1109-2020-2-161-168.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Clinical case of a paradoxical embolism that caused an acute myocardial infarction after deep vein thrombosis

Yuliya V. Larchikova

Aleksey D. Ehrlikh[✉], e-mail: alexeyerlikh@gmail.com

Irina N. Smetanina

Nikita Yu. Zheltov

Bauman City Clinical Hospital No. 29; 2, Gospitalnaya Square, Moscow, 111020, Russia

Abstract

Paradoxical thromboembolism due to the presence of a patent foramen ovale (PFO) is a rather rare phenomenon, especially when an embolism results in acute myocardial infarction (MI). The presented clinical case of the paradoxical embolism is interesting for several reasons: firstly, the patient's primary disease was deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary artery thromboembolism (PATE); secondly, apparently, it was due to PATE and the subsequent overload of the right side of the heart that the latent embolism became apparent; thirdly, the paradoxical embolism was apparently caused by the fragments of a large thrombus stuck in PFO, fourthly, the current clinical situation was ambiguous with respect to medical decisions, primarily concerning antithrombotic therapy.

Keywords: paradoxical embolism, patent foramen ovale, acute myocardial infarction, deep vein thrombosis, PATE, anticoagulants, NOAC

For citation: Larchikova Yu.V., Ehrlikh A.D., Smetanina I.N., Zheltov N.Yu. Clinical case of a paradoxical embolism that caused an acute myocardial infarction after deep vein thrombosis. *Aterotromboz = Atherothrombosis*. 2020;(2):161-168. (In Russ.) doi: 10.21518/2307-1109-2020-2-161-168

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

ВВЕДЕНИЕ

Случаи парадоксальной тромбоэмболии в клинической практике довольно редки, и чаще всего парадоксальная эмболия через открытое овальное окно (ООО) влечет за собой развитие инсульта [1]. Но представленный нами клинический случай интересен не только тем, что парадоксальная эмболия привела к развитию острого инфаркта миокарда (ИМ), но также и тем, что она произошла после обычной тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), источником которой стал тромбоз глубоких вен (ТГВ), а также то, что клиническая ситуация заставила последовательно принимать разные, порой неоднозначные решения, касающиеся как общей тактики ведения пациента, так и отдельно его антитромботического лечения.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент Ч., мужчина 62 лет, был госпитализирован в приемное отделение нашей больницы с рабочим диагнозом «состояние после обморока». Утром, в три часа, до госпитализации в покое внезапно появилась сильная слабость и было два следующих друг за другом коротких синкопальных состояний, каждое из которых длилось около 10 с. Известно, что ранее у пациента не было никаких известных хронических заболеваний, что никаких препаратов он регулярно не принимает. При поступлении в стационар пациент жаловался на сохраняющуюся небольшую слабость. При первичном осмотре отмечалась небольшая бледность кожи, не было цианоза, отеков или несимметричности ног. Пациент с признаками ожирения (масса тела 130 кг, индекс массы тела 38 кг/м^2), с нормальной температурой тела, нормальным артериальным давлением (125/80 мм рт. ст., примерно одинаковым на обеих руках), с тахикардией 120 уд/мин, но без дефицита пульса, без аускультативно определяемых хрипов в легких, шумов или SIII в сердце, с показателем SO_2 93%. На исходной ЭКГ, зарегистрированной при поступлении (рис. 1А),

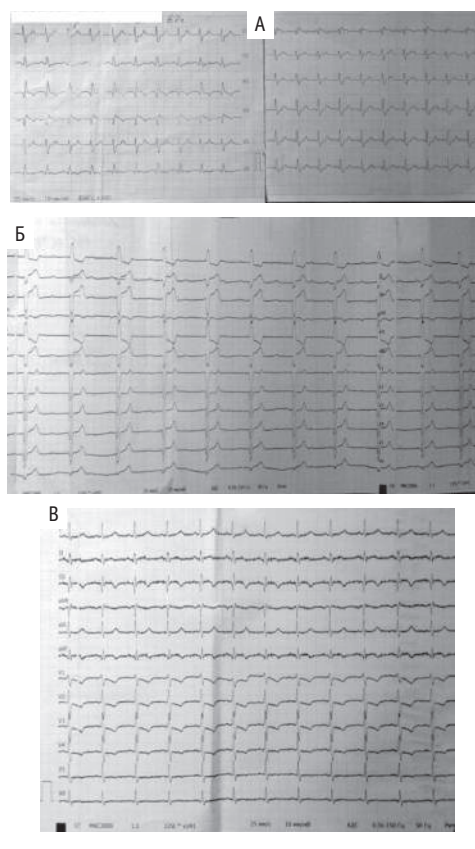
обнаружена полная блокада правой ножки пучка Гиса с признаками SI-QIII. Несмотря на то что эти изменения ЭКГ могут считаться неспецифичными, при поступлении в стационар возникло подозрение на то, что причиной ухудшения самочувствия явилась ТЭЛА. Согласно современным клиническим руководствам у пациента без нарушения гемодинамики была оценена клиническая вероятность ТЭЛА, которая по шкалам Geneva и Wells была расценена как промежуточная. Сразу после этого был выявлен значительно повышенный уровень D-димера – 27700 нг/мл и начато лечение эноксапарином – 1,3 мл п/к.

В первые сутки госпитализации были выполнены УЗДГ вен ног (выявлен необтурирующий тромбоз вен правой голени и общей бедренной вены с флотацией верхушки тромба 1,0 см), эхокардиография (ЭхоКГ) (выявлено снижение сократимости правого желудочка, легочная гипертензия – систолическое давление в легочной артерии 60 мм рт. ст., относительное увеличение размеров правого желудочка – ПЖ = ЛЖ, с сохранной фракцией выброса левого желудочка [ФВЛЖ] и отсутствием нарушений локальной сократимости ЛЖ), компьютерная томография легочной артерии (КТЛА) (дефекты контрастирования правой и левой легочных артерий с распространением на все долевы и сегментарные ветви). Не было значительных нарушений в показателях крови. Клиренс креатинина по Кокрофту – Гоулту – 140 мл/мин.

Таким образом, у пациента была подтверждена ТЭЛА с источником в виде ТГВ. Для определения тактики лечения был оценен риск по шкале PESI, который составил 92 балла (PESI III), и определен уровень тропонина I высокочувствительным методом (0,12 нг/мл при норме до 0,023 нг/мл). С учетом выявления у пациента признаков промежуточно-высокого риска он был госпитализирован в отделение кардиореанимации для мониторингового наблюдения. Было продолжено лечение эноксапарином 1,3 мл п/к 2 раза в день.

РИСУНОК 1. Электрокардиограмма при поступлении в стационар (А), после развития острого ИМ (Б), после выполнения ЧКВ (В)

FIGURE 1. Electrocardiogram on admission to hospital (A), after the development of acute MI (B), after performing PCI (C)



По прошествии 2 сут. состояние пациента оставалось стабильным, и было решено перевести пациента в палату и перейти на лечение одним из не-витамин-К-связанных оральных антикоагулянтов (НОАК). Однако через 50 ч от госпитализации пациент пожаловался на сильную боль за грудиной, слабость, а на ЭКГ появились подъемы сегмента ST > 1 мм в II, III, aVF и реципрокные депрессии ST, а также полная

АВ-блокада (рис. 1Б), т. е. появились признаки острого нижнего инфаркта (ИМ) миокарда с подъемами ST. Были даны нагрузочные дозы ацетилсалициловой кислоты (АСК) – 250 мг, тикагрелора – 180 мг и проведена экстренная коронарография (КАГ), во время которой был выявлен 70%-ный стеноз в среднем сегменте передней нисходящей артерии, а также окклюзия проксимальной трети задне-базальной ветви правой коронарной артерии (рис. 2А). Было выполнено чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) – баллонная дилатация и стентирование одним стентом, выделяющим лекарство (сиролимус) (рис. 2Б). Динамика уровня тропонина – повышение до 4,2 нг/мл, появление новых зон локального гипокинеза ЛЖ в заднем и нижнем сегментах формально подтвердили наличие острого ИМ. АВ-блокада разрешилась спонтанно во время проведения ЧКВ. Было продолжено лечение АСК 100 мг/сут, тикагрелором 180 мг/сут, терапевтической дозой эноксапарина, аторвастатином 80 мг/сут.

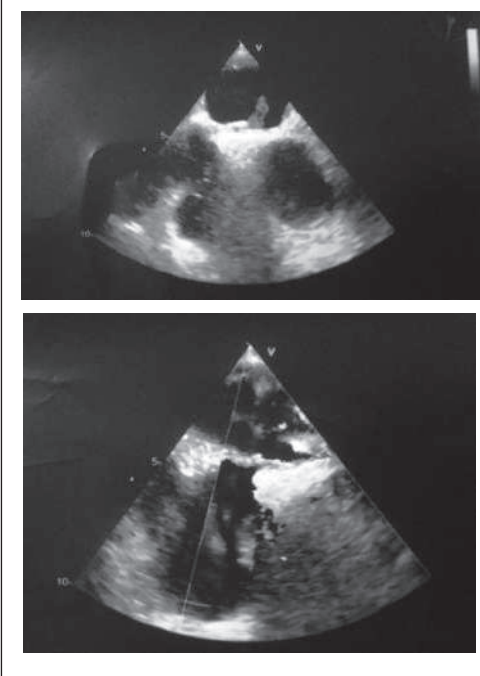
Было предположено, что генез острого ИМ мог быть связан с парадоксальной эмболией, и было решено выполнить чреспилеводную эхокардиографию (ЧПЭхоКГ). На 3-и сут. острого ИМ при ЧПЭхоКГ в полости правого предсердия выявлено подвижное лентовидное гиперэхогенное образование (с высокой вероятностью тромб) 4,0 x 7,0 см, соединенное с образованием, заполняющим овальную ямку 1,2 x 0,3 см и проникающим через овальное окно в полость левого предсердия, где визуализируется его подвижная часть 1,8 x 0,5 см (рис. 3). То есть ООО с выявленным тромбом стали косвенным подтверждением парадоксальной эмболии как причины острого ИМ. В эти же сутки на эзофагогастроскопии (ЭГДС) у пациента была выявлена язва луковицы 12-перстной кишки 0,4 см, покрытая фибрином (Forrest III), эрозивный гастрит и эрозивный бульбит.

Было продолжено лечение эноксапарином в терапевтической дозе еще на 7 дней, после чего

РИСУНОК 2. Результаты коронарографии: до ЧКВ (А) и после ЧКВ (Б)
FIGURE 2. Coronarography results: before PCI (A) and after PCI (B)



РИСУНОК 3. Эхокардиографические признаки тромба в ООО, в правом и левом предсердиях
FIGURE 3. Echocardiographic signs of the clot in the right and left atria



вместо него было продолжено лечение апискабаном 5 мг 2 раза/сут. (без дозы 20 мг/сут, т. к. от начала выявления и лечения тромбоза уже прошло более 7 дней), была отменена АСК, а вместо тикагрелора (менее изученного в сочетании

с НОАК при остром ИМ и ЧКВ) был назначен клопидогрел начиная с нагрузочной дозы 300 мг. Кроме того, пациент получал аторвастатин 80 мг/сут, эналаприл 10 мг/сут, метопролола тарtrat 100 мг/сут, омепразол 40 мг (с перспективой замены на пантопразол).

На 10-е сут. от развития острого ИМ была выполнена повторная ЧПЭхоКГ, при которой не было выявлено тромбов правого и левого предсердий, а через ООО лоцировался минимальный кровоток. Также была выполнена повторная УЗДГ вен ног, на которой сохранялся тромбоз до верхней трети бедренной вены без признаков флотации.

Пациент был выписан на амбулаторное лечение на 12-е сут. от госпитализации с рекомендациями принимать клопидогрел 75 мг/сут в течение 12 мес., апискабан 10 мг/сут не менее 12 мес. (с обсуждением возможности и необходимости продления антикоагулянтного лечения). Общая схема обследования и лечения пациента представлена на рис. 4.

ОБСУЖДЕНИЕ

Представленный здесь клинический пример кажется нам интересным как минимум по двум причинам: во-первых, здесь представлен довольно редкий случай т. н. парадоксальной эмболии, а во-вторых, у пациента наличие ТЭЛА сочеталось с острым ИМ (или, точнее, осложнилось острым ИМ), что несколько затруднило выбор его антитромботического лечения.

В отношении парадоксальной эмболии можно выделить следующие клинические проблемы: а) выяснить на раннем этапе острого ИМ, развившегося после ТГВ/ТЭЛА, является ли он проявлением парадоксальной эмболии; б) если острый ИМ был проявлением эмболии, то надо ли было выполнять коронарное стентирование; в) как правильно надо было поступить с тромбом в ООО: тромболизис, хирургическое лечение, медикаментозное лечение; в) какой должна быть оптимальная медикаментозная терапия.

В отношении сочетания острого ИМ и ТЭЛА также были важные клинические проблемы, которые в основном заключались в выборе наиболее эффективного и безопасного сочетания антикоагулянта и антиагреганта.

Эмболия или тромбоз?

Этот вопрос, как кажется, наиболее интересен в представленном клиническом случае, т. к. ни сам пациент, ни его врачи до выявления тромба в ООС не знали о наличии этого дефекта, а данные трансэхокардиальной эхокардиографии наличие ООС не выявили. Поэтому, с одной стороны, развитие острого ИМ с подъемами ST вскоре после выявления ТГВ/ТЭЛА должно было заставить врачей заподозрить ООС (что и случилось), а с другой – нельзя было полностью исключить, что развитие острого ИМ стало следствием некоей «тромботической активности», которая изначально привела к появлению ТГВ/ТЭЛА [2]. Косвенно на возможность развития у пациента тромботической окклюзии указывают такие обстоятельства, как сочетание его факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (возраст, мужской пол, артериальная гипертензия и проч.), а также то, что при КАГ окклюзированная ветвь ПКА хотя и являлась инфаркт-связанной артерией, была не единственным пораженным участком коронарного русла.

При этом сумма клинических данных и суждения здравого смысла говорят, скорее, о том, что острый ИМ был следствием эмболии. Согласно имеющимся литературным данным, острый ИМ, развившийся вследствие наличия ООС, встречается гораздо реже, чем острое нарушение мозгового кровообращения. Об этом также говорится в опубликованной в 2018 г. позиции европейских экспертов по ведению пациентов с ООС [1]. Эксперты отмечают, что ООС встречается примерно в 25% в общей популяции и чаще всего выявляется случайно у пациентов с необъяснимой эмболией по большому кругу кровообращения. С учетом превалирования случаев эмболического инсульта, согласно этому документу,

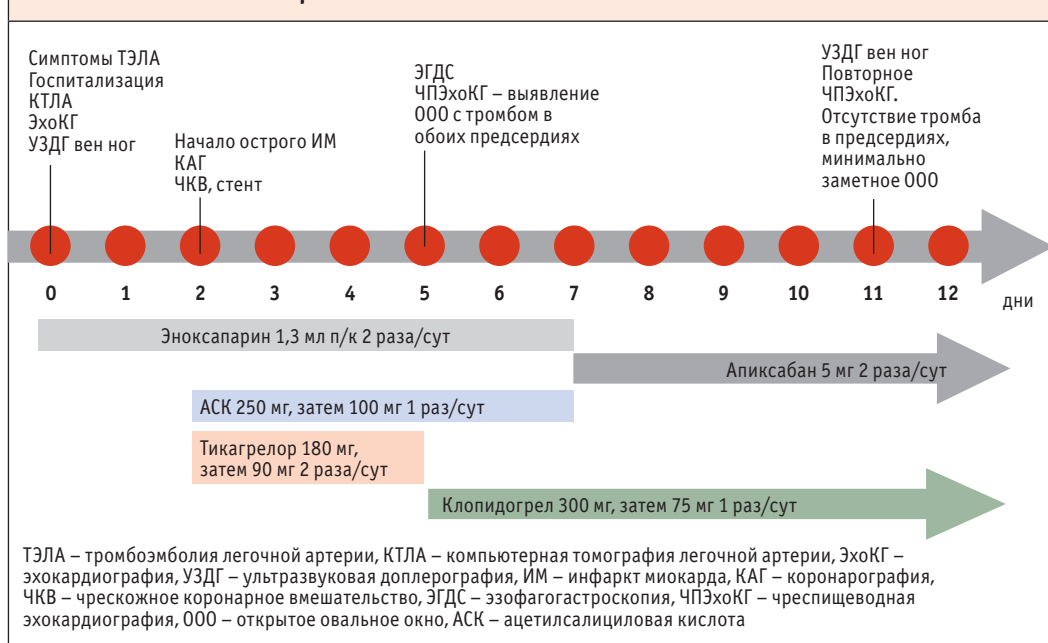
алгоритм диагностики ООС включает в себя использование контрастной транскраниальной доплерографии, которая может быть выполнена в случае негативного или сомнительного результата ЭхоКГ. Но при том, что данные о диагностике ООС не позволяют установить наличие «золотого стандарта», выполнение ЧПЭхоКГ, по мнению экспертов, является обязательным для подтверждения наличия ООС, заподозренного любым способом.

В этом отношении проведенная в представленном клиническом случае диагностика кажется авторам оптимальной, позволившей с большой вероятностью установить эмболический генез острого ИМ. О том, что такая диагностика должна быть проведена, упоминают авторы различных опубликованных клинических случаев [3–6]. При этом важно отметить, что, вероятно, именно дисфункция, перегрузка и дилатация правых отделов сердца вследствие ТЭЛА стали вероятной причиной того, что имеющееся у нашего пациента скрытое ООС (а оно не было различимо при трансэхокардиальной ЭхоКГ ни до, ни после ЧПЭхоКГ) превратилось в явное, представив больше возможностей для эмболии.

Нужно ли было стентировать инфаркт-связанную артерию?

К сожалению, теоретическая возможность тромботического ИМ у пациента с факторами риска и стенозами нескольких коронарных артерий, а также то, что окклюзирована была довольно мелкая ветвь, не дали возможность полностью во время проведения КАГ ответить на вопрос, что именно стало причиной острого ИМ: тромбоз или эмболия. Поэтому в сложившейся ситуации было решено выполнить установку стента в пораженную артерию. И кажется, что это решение было правильным, особенно с учетом того, что развитие коронарной окклюзии сопровождалось развитием полной АВ-блокады, а значит, рецидив (вероятность которого без стентирования была бы выше) мог также привести к неблагоприятным последствиям. С другой стороны,

РИСУНОК 4. Общая схема обследования и лечения пациента
FIGURE 4. General scheme of patient examination and treatment



из соображений меньшего риска кровотечений во время выполнения КАГ очень заманчивой казалась перспектива отказаться от установки стента. В этом случае удалось бы избежать (или сократить до минимума) сочетание антикоагулянта с одним или двумя антиагрегантами. Но в момент КАГ наличие ООО было только заподозрено, а риск рецидива возможного коронарного тромбоза был вполне реальным. Поэтому, кажется, решение выполнить стентирование инфаркт-связанной артерии тоже было правильным.

Что делать с тромбом в полости сердца?

Наличие тромбов в полости правого предсердия довольно часто встречается у пациентов с ТЭЛА. По данным Шведского регистра, они встречались примерно у 10% у пациентов с ТЭЛА. При этом у 36% пациентов с выявленным тромбом в правом предсердии находились признаки ТЭЛА [7]. Как уже упоминалось выше, существует несколько

подходов к лечению тромбоза предсердий: механическое удаление и медикаментозное лечение (тромболизис или антикоагулянт) [8]. При этом нет ясного однозначного суждения о том, какой же из методов лечения лучше. В довольно старом наблюдательном исследовании (1966–2000 гг.), собравшем 177 случаев лечения тромбов предсердий [9], была показана относительная безопасность тромболизиса по сравнению с механическим удалением тромба или антикоагулянтами. Однако совершенно очевидно, что вероятные осложнения тромболизиса на фоне терапевтической антикоагуляции (особенно риск внутричерепного кровотечения или фрагментации тромба с массивной распространенной эмболией) в случае с нашим пациентом делали применение тромболиза потенциально опасным. Механическое удаление тромба в нашем случае также не рассматривалось, во-первых, ввиду отсутствия необходимых инструментов,

а во-вторых, из-за сомнительных доказательств очевидной пользы от такого воздействия на тромбы относительно небольших размеров. Именно поэтому было выбрано продолжение антикоагулянтного лечения. По данным литературы, адекватная антикоагуляция с НМГ или НОАК способствовала исчезновению тромбов в более половине случаев [10–12].

Какой должна быть оптимальная антитромботическая терапия?

Обсуждение этой части можно разделить на разные этапы болезни пациента. Изначально лечение пациента с ТЭЛА и признаками умеренно-высокого риска проводилось строго в рамках опубликованных недавно клинических руководств 2019 г. по лечению пациентов с ТЭЛА [13].

В дальнейшем после развития острого ИМ врачи были вынуждены действовать вне установленных правил, т. к. нет ни одного значимого исследования, где было бы изучено антитромботическое лечение после коронарного стентирования у пациентов с острым ИМ и ТГВ/ТЭЛА. Поэтому пришлось экстраполировать на наш случай имеющиеся результаты клинических исследований с НОАК у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, подвергнутых ЧКВ. Это PIONEER-AF PCI с ривароксабаном [14], RE-DUAL PCI с дабигатраном [15] и AUGUSTUS с апиксабаном [16]. В любом случае наш выбор должен был быть ограничен одним из НОАК, каждый из которых как минимум безопаснее варфарина, особенно в сочетании с антиагрегантом. Так как еще до развития острого ИМ пациент получил ривароксабан, казалось логичным это лечение продолжать после ЧКВ. Однако в

исследовании PIONEER-AF PCI не было пациентов, получающих полную антикоагулянтную дозу ривароксабана (20 мг/сут), которая показана при ТЭЛА. Именно поэтому после очень короткого периода тройной антитромботической терапии после ЧКВ (аспирин + клопидогрел + эноксапарин) было решено продолжить лечение апиксабаном 5 мг 2 раза в день с клопидогрелом. Такое лечение позволило соблюсти подходы, использованные в исследовании AUGUSTUS, а также не отойти от правил лечения ТЭЛА (стандартная доза апиксабана была назначена без первоначально высокой – 10 мг 2 раза в день, т. к. с момента начала антикоагулянтного лечения уже прошло более 7 дней).

Планируемая длительность сочетания клопидогрела и апиксабана 12 мес. В дальнейшем будет принято решение о продлении комбинированного лечения свыше 12 мес. с возможным переходом на один апиксабан.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный клинический случай является редким и клинически интересным сочетанием развития острого ИМ у пациента с острым ТГВ/ТЭЛА. В лечении этого пациента, как и в любом случае сопутствующих тромботических состояний, возникло множество сложностей и проблем, решение которых не прописано в существующих клинических рекомендациях и требующих индивидуальных решений с учетом поиска лучшего соотношения эффективности и безопасности.

Поступила / Received 06.07.2020

Поступила после рецензирования / Revised 29.07.2020

Принята в печать / Accepted 25.10.2020

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Pristipino C., Sievert H., D'Ascenzo F., Louis Mas J., Meier B., Scacciatella P. et al. European position paper on the management of patients with patent foramen ovale. General approach and left circulation thromboembolism. *Eur Heart J.* 2019;40(38):3182–3195. doi: 10.1093/eurheartj/ehy649.
2. Alias S., Lang I.M. Coagulation and the vessel wall in pulmonary embolism. *Pulm Circ.* 2013;3(4):728–738. doi: 10.1086/674768.
3. Guo S., Roberts I., Missri J. Paradoxical embolism, deep vein thrombosis, pulmonary embolism in a patient with patent foramen ovale: a case report. *J Med Case Reports.* 2007;1:104. doi: 10.1186/1752-1947-1-104.

4. Anyfantakis D., Karona P., Kastanaki P., Kourakos A., Kastanakis M. Multiorgan paradoxical embolism in an elderly female with a patent foramen ovale: a case report. *Med Pharm Rep.* 2019;92(1):83–86. doi: 10.15386/cjmed-1031.
5. Abusnina W., Megri M., Edris B., El-Hamdani M. Arterial embolism in a patient with pulmonary embolism and patent foramen ovale. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2019;32(2):256–258. doi: 10.1080/08998280.2019.1576460.
6. Falcetta G., Sciotti G., Barzaghi C., Bortolotti U. Pulmonary and paradoxical coronary embolism with a patent foramen ovale. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2018;26(5):413–415. doi: 10.1177/0218492318777394.
7. Ogren M., Bergqvist D., Eriksson H., Lindblad B., Sternby N.H. Prevalence and risk of pulmonary embolism in patients with intracardiac thrombosis: a population-based study of 23 796 consecutive autopsies. *Eur Heart J.* 2005;26(11):1108–1114. doi: 10.1093/eurheartj/ehi130.
8. Shah C.P., Thakur R.K., Ip J.H., Xie B., Guiraudon G.M. Management of mobile right atrial thrombi: a therapeutic dilemma. *J Card Surg.* 1996;11(6):428–431. doi: 10.1111/j.1540-8191.1996.tb00077.x.
9. Rose P.S., Punjabi N.M., Pearse D.B. Treatment of right heart thromboemboli. *Chest.* 2002;121(3):806–814. doi: 10.1378/chest.121.3.806.
10. Niku A., Shiota T., Siegel R.J., Rader F. Prevalence and Resolution of Left Atrial Thrombus in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation and Flutter With Oral Anticoagulation. *Am J Cardiol.* 2019;123(1):63–68. doi: 10.1016/j.amjcard.2018.09.027.
11. Lip G.Y., Hammerstingl C., Marin F., Cappato R., Meng I.L., Kirsch B. et al. Left atrial thrombus resolution in atrial fibrillation or flutter: Results a prospective study with rivaroxaban (X-TRA) and a retrospective observational registry providing baseline data (CLOT-AF). *Am Heart J.* 2016;178:126–134. doi: 10.1016/j.ahj.2016.05.007.
12. Ezekowitz M.D., Pollack C.V. Jr., Halperin J.L., England R.D., VanPelt Nguyen S., Spahr J. et al. Apixaban compared to heparin/vitamin K antagonist in patients with atrial fibrillation scheduled for cardioversion: the EMANATE trial. *Eur Heart J.* 2018;39(32):2959–2971. doi: 10.1093/eurheartj/ehy148.
13. Konstantinides S.V., Meyer G., Becattini C., Bueno H., Geersing G.J., Harjola V.P. et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J.* 2020;41(4):543–603. doi: 10.1093/eurheartj/ehz405.
14. Gibson C.M., Mehran R., Bode C., Halperin J., Verheugt F.W., Wildgoose P. et al. Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing PCI. *N Engl J Med.* 2016;375(25):2423–2434. doi: 10.1056/NEJMoa1611594.
15. Cannon C.P., Bhatt D.L., Oldgren J., Lip G.Y.H., Ellis S.G., Kimura T. et al. Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2017;377(16):1513–1524. doi: 10.1056/NEJMoa1708454.
16. Lopes R.D., Heizer G., Aronson R., Vora A.N., Massaro T., Mehran R. et al. Antithrombotic Therapy after Acute Coronary Syndrome or PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2019;380(16):1509–1524. doi: 10.1056/NEJMoa1817083.

Информация об авторах:

Ларчикова Юлия Васильевна, врач-кардиолог отделения неотложной кардиологии, Городская клиническая больница №29 им. Н.Э. Баумана; 111020, Россия, Москва, Госпитальная площадь, д. 2

Эрлих Алексей Дмитриевич, д.м.н., заведующий отделением кардиореанимации, Городская клиническая больница №29 им. Н.Э. Баумана; 111020, Россия, Москва, Госпитальная площадь, д. 2; e-mail: alexeyerlikh@gmail.com

Сметанина Ирина Николаевна, к.м.н., врач отделения функциональной диагностики, Городская клиническая больница №29 им. Н.Э. Баумана; 111020, Россия, Москва, Госпитальная площадь, д. 2

Желтов Никита Юрьевич, врач-хирург отделения рентген-эндоваскулярных методов диагностики и лечения, Городская клиническая больница №29 им. Н.Э. Баумана; 111020, Россия, Москва, Госпитальная площадь, д. 2

Information about the authors:

Yuliya V. Larchikova, cardiologist of the emergency cardiology department, Bauman City Clinical Hospital No. 29; 2, Gospitalnaya Square, Moscow, 111020, Russia

Aleksey D. Ehrlikh, Dr. of Sci. (Med.), head of the intensive cardiac care unit, Bauman City Clinical Hospital No. 29; 2, Gospitalnaya Square, Moscow, 111020, Russia; e-mail: alexeyerlikh@gmail.com

Irina N. Smetanina, Cand. of Sci. (Med.), physician of the department of functional diagnostics, Bauman City Clinical Hospital No. 29; 2, Gospitalnaya Square, Moscow, 111020, Russia

Nikita Yu. Zheltov, surgeon of the department of X-ray endovascular methods of diagnostics and treatment, Bauman City Clinical Hospital No. 29; 2, Gospitalnaya Square, Moscow, 111020, Russia