

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР  
КАРДИОЛОГИИ ИМЕНИ АКАДЕМИКА Е.И. ЧАЗОВА»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

СТАРОВЕРОВА АЛЕКСАНДРА ИГОРЕВНА

**ПОКАЗАТЕЛИ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ БЛИЖАЙШИЙ И  
ОТДАЛЕННЫЙ ПРОГНОЗ У БОЛЬНЫХ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ  
ПРЕДСЕРДИЙ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ ТРАНСКАТЕТЕРНОЙ  
ИМПЛАНТАЦИИ АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА**

3.1.20 - кардиология

3.1.15 - сердечно-сосудистая хирургия

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научные руководители:

Доктор медицинских наук, профессор

Панченко Елизавета Павловна

Доктор медицинских наук

Имаев Тимур Эмвярович

Москва 2023

## Оглавление

Введение.....	5
ГЛАВА 1. Обзор литературы.....	12
1.1 Характеристика больных стенозом устья аорты и фибрилляцией предсердий.....	12
1.2 Современные способы лечения больных с тяжёлым стенозом устья аорты .....	14
1.3 Антитромботическая терапия у больных фибрилляцией предсердий, подвергаемых транскатетерной имплантации аортального клапана .....	16
1.3.1 Антитромботическая терапия во время проведения транскатетерной имплантации аортального клапана.....	20
1.4 Прогноз определяющие осложнения в период госпитализации и в течение ближайшего года у больных фибрилляцией предсердий после операции транскатетерной имплантации аортального клапана.....	22
1.4.1 Геморрагические осложнения.....	22
1.4.2 Тромбоэмболические осложнения .....	23
1.4.3 Сердечно-сосудистая смерть и смерть от всех причин.....	23
1.4.4 Показатели, ассоциированные с неблагоприятным прогнозом в период госпитализации и в течение ближайшего года наблюдения после вмешательства.....	24
1.4.5 Существующие шкалы оценки больных со стенозом устья аорты и фибрилляцией предсердий .....	28
1.4.6 Биомаркеры неблагоприятного прогноза .....	31
1.5 Заключение.....	35
2 ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	36
2.1 Структура исследования .....	36

2.2	Наблюдение за больными .....	40
2.3	Медикаментозная терапия .....	42
2.4	Клиническая характеристика больных, включённых в исследование	44
2.5	Специальные методы исследования .....	46
2.5.1	Транскатетерные методы лечения стеноза аортального клапана .	46
2.5.2	Лабораторные методы исследования .....	48
2.5.3	Исследование концентрации ПОАК (антиХа активности).....	48
2.5.4	Исследование уровня Д-димера.....	48
2.5.5	Исследование уровня фибриногена.....	49
2.5.6	Исследование уровня ММП-2, ММП-9. ....	49
2.5.7	Исследование уровня фактора фон Виллебранда. ....	49
2.6	Статистическая обработка результатов.....	49
3	ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ.....	51
3.1	Госпитальный период наблюдения. ....	51
3.1.1	Геморрагические осложнения.....	51
3.1.2	Сравнение прогностической значимости различных шкал риска кровотечений.....	54
3.1.3	Предикторы геморрагических осложнений в период госпитализации у больных ФП, подвергнутых ТИАК .....	56
3.1.4	Шкала оценки риска госпитальных кровотечений у больных фибрилляцией предсердий, подвергнутых транскатетерной имплантации аортального клапана.....	57
3.2	Лабораторная оценка действия прямых оральных антикоагулянтов у больных фибрилляцией предсердий, подвергнутых транскатетерной имплантации аортального клапана .....	60

3.3	Прогноз в течение 1 года больных фибрилляцией предсердий, перенесших операцию транскатетерной имплантации аортального клапана.....	64
3.3.1	Тромботические осложнения при длительном наблюдении .....	65
3.3.2	Геморрагические осложнения при длительном наблюдении.....	67
3.3.3	Смерть от всех причин при длительном наблюдении.....	71
3.3.4	Все прогноз-определяющие события (суммарная конечная точка)..	74
3.3.5	Лабораторные показатели и прогноз больных фибрилляцией предсердий, перенесших транскатетерную имплантацию аортального клапана .....	78
3.3.6	Предикторы неблагоприятного прогноза .....	85
4	ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ .....	87
5	ВЫВОДЫ .....	103
6	ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	105
7	СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ .....	106
8	СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	111

## Введение

### Актуальность проблемы.

Больные фибрилляцией предсердий (ФП) со стенозом устья аорты (СУА) представляют собой категорию пациентов высокого тромбоэмболического риска, отличающуюся как широкой распространенностью традиционных сердечно-сосудистых факторов риска, так и высокой степенью коморбидности. Частота встречаемости ФП среди больных, нуждающихся в протезировании аортального клапана, составляет 15-45% [1–4]. Транскатетерная имплантация аортального клапана (ТИАК) стала альтернативой для пациентов с тяжелым, симптоматическим СУА, которые ранее рассматривались, как неоперабельные из-за высокого хирургического риска [5].

Долгое время пациенты, страдающие ФП, после операции ТИАК получали комбинированную антитромботическую терапию, состоящую из перорального антикоагулянта и антиагреганта. В настоящее время накопленный клинический опыт позволяет для больных ФП, не имеющих дополнительных показаний к приему антиагрегантов, после операции ТИАК ограничиться монотерапией пероральным антикоагулянтом (предпочтение необходимо отдавать прямым оральным антикоагулянтам (ПОАК)) [5]. Однако, учитывая, высокую распространенность проведения предварительной коронарной реваскуляризации не менее половины пациентов имеет потребность в многокомпонентной антитромботической терапии.

Несмотря на то, что ТИАК относится к малоинвазивным операциям, частота больших геморрагических осложнений (ГО) в раннем послеоперационном периоде у больных ФП составляет около 11%, что обусловлено не только самим вмешательством на аорте, но и характеристикой данных пациентов и потребностью в антитромботической терапии [6].

Известно, что рутинный лабораторный контроль при терапии ПОАК не требуется, тем не менее, существуют специфические коагуляционные тесты, позволяющие судить о присутствии препарата в крови. Данными исследования PAUSE [7] было показано, что через 36 часов после отмены ПОАК у трети

больных сохранялись терапевтические концентрации ПОАК, в связи с чем изучение клинических факторов у пациентов старшей возрастной группы, влияющих на сохранение терапевтических концентраций ПОАК перед операцией может быть перспективным.

Несмотря на известные клинические факторы риска кровотечений, оптимальная шкала оценки геморрагических осложнений у больных, длительно получающих антитромботические препараты, отсутствует, что стимулирует поиск лабораторных маркеров кровотечений, среди которых в том числе рассматриваются маркеры активации системы свертывания крови и фибринолиза и матриксные металлопротеиназы (ММП) - ферменты, связанные с деградацией компонентов экстрацеллюлярного матрикса. ММП-2 и ММП-9 ассоциированы с процессами воспаления и апоптоза клетки, они влияют на проницаемость сосудистой стенки, что делает их изучение, как возможных маркеров кровотечений, перспективным [8–12]. Поиск клинических и лабораторных факторов, которые бы способствовали усовершенствованию оценки риска периоперационных кровотечений и персонализации длительности отмены ПОАК перед операцией ТИАК является крайне актуальным.

Преимущества ТИАК в сравнении с консервативной тактикой ведения больных со СУА очевидны. Тем не менее, у части больных, переживших успешную операцию ТИАК, особенно пожилых и страдающих ФП, прогноз остается неблагоприятным: смертность в течение года по разным источниками составляет 11 — 31% [13,14]. Основной контингент больных, подвергаемых ТИАК - это больные старшей возрастной группы, которые помимо порока сердца имеют тот или иной набор специфических гериатрических синдромов (саркопения, мультиморбидность, когнитивные и сенсорные нарушения, высокий риск падения). Большинство крупных рандомизированных контролируемых исследований, посвященных методам лечения сердечно-сосудистых заболеваний, ориентированы в основном на показатели сердечно-сосудистой смертности. Для пациентов пожилого возраста, переживших ТИАК, в подавляющем большинстве исследований конечной точкой является смерть от всех причин, подчеркивая

значимость не только сердечно-сосудистых осложнений, но и развития любых прогноз-определяющих событий. Вторым важным аспектом является потенциальная возможность потери функциональных резервов пациента пожилого возраста, которые могут возникнуть, даже если первоначальные методы лечения кажутся успешными, что делает крайне актуальным поиск факторов, ассоциированных с неблагоприятным послеоперационным прогнозом, несмотря на успешную коррекцию порока. В связи, с чем актуальной представляется оценка всех прогноз-определяющих событий, включая развитие геморрагических, тромботических осложнений, а также смерти от всех причин, и поиск предикторов их развития в отдаленный период наблюдения.

**Цель исследования:** поиск новых предикторов суммарной клинической эффективности (сумма всех неблагоприятных событий, включающих геморрагические, тромботические осложнения и смерть от любых причин) в раннем послеоперационном и отдаленном периодах наблюдения у больных фибрилляцией предсердий, получающих прямые оральные антикоагулянты, подвергнутых транскатетерной имплантации аортального клапана.

#### **Задачи исследования**

1. Охарактеризовать больных фибрилляцией предсердий и критическим стенозом устья аорты, подвергаемых операции транскатетерной имплантации аортального клапана.
2. У больных ФП, принимающих ПОАК и перенесших операцию ТИАК, определить частоту, структуру возникновения периоперационных геморрагических осложнений и выявить клинико-лабораторные и хирургические предикторы их развития.
3. У пациентов ФП с целью оптимизации длительности периода отмены ПОАК, в образцах крови, взятых непосредственно перед операцией ТИАК, определить анти-Ха активность или разведенное тромбиновое время, и на их основании рассчитать остаточную концентрацию препаратов.
4. У больных ФП, принимающих ПОАК и перенесших операцию ТИАК, охарактеризовать частоту, структуру возникновения геморрагических

осложнений в отдаленный период наблюдения и выявить клиничко-лабораторные предикторы их развития.

5. У больных ФП, принимающих ПОАК, определить прогностическое значение показателей системы свертывания крови и фибринолиза (Д-димера и фибриногена), а также показателей, характеризующих процессы протеолиза во внеклеточном пространстве (матриксные металлопротеиназы 2 и 9) и уровня фактора фон Виллебранда в отношении развития неблагоприятных событий.

6. На основании оценки суммарной клинической эффективности (сумма всех неблагоприятных событий, включающих геморрагические, тромботические осложнения и смерть от любых причин) выявить категорию пациентов с неблагоприятным прогнозом, несмотря на успешную коррекцию порока сердца с помощью ТИАК.

#### **Научная новизна.**

Впервые в рамках ретро-/проспективного исследования изучены клиничко-лабораторные факторы, ассоциированные с неблагоприятным прогнозом как в период госпитализации, так и отдаленном периоде у пациентов с ФП, подвергнутых операции ТИАК.

Определены независимые предикторы развития больших и клинически значимых кровотечений: женский пол, признаки старческой астении по шкале FRAIL, сумма баллов по шкале ORBIT и рутинное применение терапии «моста», что позволило существенно улучшить результаты хирургической коррекции порока аортального клапана.

На основании полученных результатов создана оригинальная шкала расчета риска госпитальных кровотечений у больных ФП, подвергнутых ТИАК, в которую вошли такие факторы риска, как женский пол, признаки старческой астении и анемия при поступлении в стационар. Полученная шкала показала высокую прогностическую ценность и превзошла имеющиеся валидированные шкалы (ORBIT, ATRIA, HAS-BLEED).

За время длительного наблюдения, медиана которого составила 10 месяцев, была отмечена высокая частота смерти, предикторами которой



показали себя наличие старческой астении по шкале FRAIL и хронической болезни почек (ХБП) 3 и более стадии. Кроме того, в период отдаленного наблюдения была отмечена высокая частота развития как тромботических, так и геморрагических осложнений, предикторами которых явились ХБП 3 и более стадии и назначение многокомпонентной антитромботической терапии после выписки соответственно.

### **Практическая значимость.**

Результаты нашего исследования показывают, что больные ФП и СУА характеризуются крайне высоким риском тромбоэмболических и геморрагических осложнений, что определяется старческим возрастом и высокой степенью коморбидности.

Основополагающим в профилактике периоперационных кровотечений у больных ФП во время ТИАК является отказ от рутинного применения терапии «моста», которая по нашим данным является независимым предиктором больших и клинически значимых кровотечений. Оценка хронической анемии и старческой астении позволяют выявить группу больных высокого геморрагического риска.

Наши результаты указывают на высокую частоту развития неблагоприятных событий после успешной операции, в структуре которых преобладали сердечно-сосудистые осложнения. Оценка признаков старческой астении с использованием скрининговых шкал у больных ФП перед проведением ТИАК должна войти в стратификацию риска, позволив выделить этих пациентов в специальную группу, требующую обязательного патронажного наблюдения.

### **Основные положения, выносимые на защиту:**

1. При предоперационной подготовке к операции транскатетерной имплантации аортального клапана у больных фибрилляцией предсердий следует отказаться от рутинного применения терапии «моста», заключающейся в назначении низкомолекулярного гепарина на время отмены перорального антикоагулянта.

2. У больных ФП, подвергаемых операции ТИАК с целью выявления пациентов с высоким периоперационным геморрагическим риском необходимо оценить наличие признаков хронической анемии (по шкале ВОЗ) и старческой астении (по шкале FRAIL).

3. В связи с высоким риском смерти от всех причин больных ФП, имеющих признаки старческой астении и переживших операцию ТИАК, целесообразно выделить в особую группу, нуждающуюся в патронажном наблюдении на амбулаторном этапе.

### **Внедрение в практику.**

Основные результаты исследования внедрены в практику отделений, ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России.

### **Степень достоверности и апробация результатов.**

Достоверность результатов диссертационной работы на соискание степени кандидата медицинских наук подтверждены соответствием данных информации, содержащихся в первичной документации, а также применением корректных методов статистического анализа. Апробация кандидатской диссертации состоялась на межотделенческом заседании ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России от 17 мая 2023 года (протокол №2). Диссертация рекомендовала к защите. Результаты исследования представлены автором лично на следующих российских и международных конгрессах и конференциях: ежегодной всероссийской научно-практической конференции "Кардиология на марше!" 61-ой сессии, 2021 г., Москва (победитель конкурса лучший постерный доклад дня), и 63-й сессии, 2023 г., Москва (II место в конкурсе молодых учёных); на конгрессе «ESC Heart Failure Congress», 2021 г. online congress, на XVI национальном конгрессе терапевтов в 2021 г, Москва, на X всероссийском съезде аритмологов в 2023 г, Москва, на национальном российском конгрессе кардиологов в 2023 г, Москва (III место в конкурсе молодых учёных).

### **Личный вклад автора**

Личное участие автора заключалось в планировании исследования, изучении и анализе литературы по теме диссертации, отборе и ведении пациентов, их дистанционном и непосредственном наблюдении, формировании базы данных, статистической обработке материала, его анализе и последующей интерпретации.

Автором проведено написание диссертационной работы, подготовлены и опубликованы печатные материалы в журналах, рекомендованных в перечне Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки Российской Федерации, выступления с докладами на конгрессах и конференциях.

### **Публикации.**

По теме кандидатской диссертации опубликовано 11 научных работ. 5 научных статьи в журналах, которые рекомендованы высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования РФ для публикации материалов диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

### **Структура и объем диссертации.**

Кандидатская диссертация содержит введение, цели и задачи исследования, обзор литературы, описание материалов и методов, примененных в исследовании, собственные результаты и их обсуждение, выводы и практические рекомендации, а также список литературы, включивший в себя 187 российских и зарубежных источников. Диссертационная работа изложена на 133 страницах и содержит 29 рисунков и 13 таблиц.

## ГЛАВА 1. Обзор литературы.

### 1.1 Характеристика больных стенозом устья аорты и фибрилляцией предсердий

Тяжелый симптоматический стеноз устья аорты (СУА) является наиболее частым клапанным пороком сердца среди пожилых людей. Распространенность СУА в общей популяции составляет 3-7%, и, увеличиваясь с возрастом, достигает 15–20% у лиц старше 80 лет [15].

Фибрилляция предсердий (ФП) – одна из наиболее распространенных форм нарушений ритма сердца, распространенность которой в общей популяции составляет 2% [16–18], существенно увеличивается с возрастом и среди пациентов старшей возрастной группы достигает 8-10% [19]. Фибрилляцией предсердий сопряжена с двукратным увеличением риска смерти, независимо от наличия других факторов риска. Наиболее опасными при ФП являются тромбоэмболические осложнения: ишемический инсульт (ИИ), системные эмболии, инфаркты внутренних органов. Известно, что риск развития инсульта у лиц, страдающих ФП, составляет приблизительно 4-5%, что в 6 раз выше, чем у лиц с синусовым ритмом, при этом в отсутствие назначения антикоагулянтной терапии (АКТ) риск повторного инсульта увеличивается в год на 12 % [19,20]. Доля инсультов, связанных с ФП составляет в среднем 15% и достигает 23,5% у пациентов старше 80 лет [20].

Больные ФП характеризуются не только наличием традиционных сердечно-сосудистых факторов риска, но и большим числом соматических заболеваний. Как было продемонстрировано в исследовании ENGAGE AF-TIMI 48, две трети больных имели хотя бы одно серьезное соматическое заболевание, а риск тромбоэмболий, кровотечений и смерти от всех причин прямо коррелировал с бременем коморбидности [21].

ФП и СУА имеют общие факторы риска, такие как пожилой и старческий возраст, артериальная гипертензия (АГ), а частота встречаемости ФП у больных со СУА составляет 13,6 – 46,8 % [1–3].

Больные ФП со СУА представляют собой категорию пациентов высокого тромбоэмболического риска, чаще в анамнезе имеют тромботические осложнения (ТО) (ИИ, транзиторную ишемическую атаку (ТИА) и острый коронарный синдром (ОКС)). Также по данным регистров частота встречаемости хронической сердечной недостаточности (ХСН), хронической болезни почек (ХБП), сахарного диабета (СД), а также признаков атеросклероза артерий нижних конечностей была существенно выше среди пациентов с ФП в сравнении с больными с синусовым ритмом [1,22–26].

ФП является независимым предиктором смертности и сердечной недостаточности у пациентов со СУА, причем отрицательное влияние на прогноз сохраняется независимо от выбранного метода лечения (медикаментозного или хирургического), а также вне зависимости от функционального статуса и тяжести пациента [27–29].

Успехи оказания кардиологической помощи приводят к тому, что доля пациентов пожилого и старческого возраста в практике врача будет только возрастать. Путем назначения прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) больным ФП удастся значительно снизить частоту инсульта, что также положительно сказывается на увеличении продолжительности жизни этой категории пациентов. Известно, что именно СУА является основным пороком сердца пациентов старшей возрастной группы, что делает крайне актуальным изучение методов лечения этого заболевания - как хирургических, так и терапевтического сопровождения.

Традиционное хирургическое лечение СУА связано с высоким хирургическим риском, в связи, с чем большинству больных ФП со СУА проведение открытой операции ранее было противопоказано.

## **1.2 Современные способы лечения больных с тяжёлым стенозом устья аорты**

Единственным эффективным методом лечения тяжелого СУА является замена аортального клапана. Несмотря на то, что назначение медикаментозной терапии или проведение баллонной вальвулопластики помогают уменьшить симптомы, они не оказывают влияния на прогноз больных с тяжелым, симптоматическими СУА.

История открытой операции по замене аортального клапана (АК) насчитывает более полувека [30,31]. В 1960 году Harken D. выполнил первую успешную операцию по замене АК шариковым протезом в условиях искусственного кровообращения.

Однако исследования показывают, что проведение открытой операции у пожилых пациентов с сердечно-сосудистой недостаточностью и сопутствующими заболеваниями, включая фибрилляцию предсердий, сопряжено с высокой госпитальной смертностью, которая составляет 11-15% по разным данным [32,33]. В связи с чем около 30% пациентов с тяжелым или критическим СУА ранее не рассматривались для хирургического вмешательства из-за высокого риска [34]. Это стало основой для разработки и внедрения альтернативных хирургических методов лечения.

Первая транскатетерная имплантация аортального клапана (ТИАК) была выполнена французской группой хирургов под руководством А. Cribier в 2002 году пациенту 57 лет, страдающему тяжелым стенозом аортального клапана со значительным снижением функции левого желудочка и множеством сопутствующих заболеваний [35]. Успешный результат этой операции послужил отправной точкой для разработки новых технологий.

Для изучения новых методов транскатетерной коррекции АК были проведены масштабные рандомизированные контролируемые исследования, среди которых особенно важны PARTNER и Medtronic CoreValve U.S. Pivotal Trial [2,36].

В многоцентровом рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) CoreValve [36] сравнивалась эффективность и безопасность ТИАК с традиционной заменой АК. В исследование было включено 795 больных с тяжелым СУА высокого хирургического риска (EuroSCORE>16), средний возраст больных составил 83,2 года, 52,7% мужчин, большинство пациентов имело индекс коморбинности Charlson  $\geq 5$ . Первичной конечной точкой являлась смерть от всех причин в течение 1 года наблюдения. Вторичные конечные точки включали развитие любых прогноз-определяющих сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий (инфаркт миокарда (ИМ), любой инсульт, необходимость в повторном вмешательстве), также оценивался функциональный класс ХСН и послеоперационные эхокардиографические характеристики клапанного протеза. По результатам исследования проведение операции ТИАК было связано со значительно более высоким уровнем выживаемости в течение 1 года наблюдения, чем при проведении открытой кардиохирургической операции.

В многоцентровое РКИ PARTNER [2], протокол которого также был разработан для сравнения ТИАК и хирургической замены АК, было включено 358 пациентов высокого хирургического риска с тяжелым СУА, средний возраст включенных больных составил 83,2 года. Первичными конечными точками являлись смерть от всех причин и повторная госпитализация, связанная с дисфункцией протеза. Вторичные конечные точки включали развитие сердечно-сосудистой смерти, тромботических и геморрагических осложнений, острой почечной недостаточности, декомпенсации ХСН, а также оценку послеоперационных эхокардиографических характеристик протеза клапана. Данное исследование подтвердило эффективность проведения эндоваскулярной замены АК пациентам высокого кардиохирургического риска как альтернативы традиционного метода лечения.

По данным вышеупомянутых крупных исследований PARTNER и CoreValve распространенность ФП составила от 32,9% до 46,8% [2,36].

Таким образом, ТИАК стала альтернативой для больных ФП и тяжелым, симптоматическим СУА, которые ранее рассматривались, как неоперабельные [5].

В ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова», в лаборатории гибридных методов лечения сердечно-сосудистых заболеваний (руководитель Имаев Т.Э.) имеется наибольший в нашей стране опыт проведения операций транскатетерной имплантации аортального клапана: с 2010 года проведено около 2000 операций ТИАК.

### **1.3 Антитромботическая терапия у больных фибрилляцией предсердий, подвергаемых транскатетерной имплантации аортального клапана**

Хирургическая замена АК сердца на механический протез, является одной из самых распространенных операций и требует обязательного, пожизненного назначения антагонистов витамина К (АВК), обладающих узким терапевтическим окном и большим количеством лекарственных и пищевых взаимодействий, а также требующих постоянного контроля международного нормализованного отношения (МНО). В свою очередь имплантация биологического клапана при проведении открытой операции на сердце позволяет отказаться от варфарина через 3 месяца после операции [37,38]. В большинстве случаев материалом для створок биологического протеза, используемого при ТИАК, является химически обработанный перикард крупного рогатого скота или АК свиньи, который фиксируется к кобальт-хромовому каркасу с полиэфирным покрытием, что позволяет полностью отказаться от назначения АВК. В соответствии с современными представлениями биологический клапан, используемый при ТИАК у больных с синусовым ритмом, не требует постоянной АКТ, которую назначают только больным ФП.

Наличие у мужчин с ФП 2 баллов, а у женщин 3 баллов по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc является абсолютным показанием к назначению АКТ. Для всей категории больных ФП в связи с лучшим профилем эффективности и безопасности, а также отсутствием необходимости лабораторного контроля препаратами выбора



являются ПОАК. Как показывают данные регистров GARFIELD-AF, GLORIA-AF и ORBIT-AF II, число больных ФП, которым назначают ПОАК, с каждым годом растет [39–41]. Назначение ПОАК в полной дозе позволяет снизить частоту развития ишемического инсульта и системных эмболий до 1,0–2,0% [42]. Кроме этого, известно, что все ПОАК по сравнению с варфарином снижают риск развития геморрагического инсульта и внутричерепного кровоизлияния при сопоставимой частоте нецеребральных кровотечений [42,43].

Важным вопросом для больных ФП, долго остававшимся предметом дискуссии, являлась возможность применения монотерапии антикоагулянтами после ТИАК [44].

В исследовании PARTNER [2] сравнивалась эффективность и безопасность монотерапии антикоагулянтом (АВК с поддержанием МНО в диапазоне 2-3) с комбинированной антитромботической терапией (АВК+клопидогрел) в течение 3 месяцев после проведения ТИАК. Средний возраст исследуемых больных составил  $82,9 \pm 6,7$  лет, большинство (96,7%) пациентов высокого тромбоэмболического риска (сумма баллов по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc  $\geq 4$ ). Результаты исследования показали возможность назначения монотерапии АКГ - частота ишемических событий была сопоставима в сравниваемых группах (АВК+клопидогрел - 6,6% против АВК - 5,6%,  $p=0,53$ ), тогда как частота больших и клинически значимых кровотечений была значительно выше среди пациентов, получающих комбинированную антитромботическую терапию (АВК+клопидогрел - 36% против АВК - 18%  $p=0,02$ ).

В исследовании Abdul-Jawad Altisent с соавторами [44], в которое был включен 621 больной после ТИАК, также было показано, что добавление антиагрегантной терапии (аспирин или клопидогрел) к варфарину по сравнению с монотерапией варфарином не привело к снижению частоты инсульта (5%, против 5,2%; [95% ДИ]: 0,45-3,48;  $p=0,67$ ), серьезных сердечно-сосудистых осложнений (13,9% против 16,3%; [95% ДИ]: 0,75-2,36;  $p=0,33$ ) или смерти (22,8% против 19,2%; [95% ДИ]: 0,58-1,50;  $p=0,76$ ), в то же время частота больших и

клинически значимых кровотечений была значимо выше (14,9% против 24,4%; [95% ДИ]: 1,05 - 3,28;  $p = 0,04$ ).

Дизайн исследования POPULAR-TAVI допускал наряду с варфарином назначать больным ФП один из ПОАК [45]. В это исследование было включено 313 пациентов с показаниями к антикоагулянтной терапии в большинстве случаев по поводу ФП, перенесших ТИАК. Больные получали монотерапию антикоагулянтами или комбинированную антитромботическую терапию антикоагулянтами и клопидогрелем в течение 3 месяцев после ТИАК. Результаты показали более низкую частоту кровотечений (21,7%) среди пациентов, получавших только антикоагулянты, по сравнению с 34,6% пациентами, получавшими антикоагулянты и клопидогрел ( $p=0,01$ ). Вторичная комбинированная конечная точка, включавшая развитие сердечно-сосудистой смерти, ИИ, ИМ, а также кровотечения, не связанного с проведением ТИАК, в течение 12 месяцев после вмешательства развилась у 31,2% в группе, получавшей только АКТ, по сравнению с 45,5% в группе, получавшей антикоагулянты и клопидогрел. Авторы пришли к выводу, что применение только пероральных антикоагулянтов без добавления клопидогрела у пациентов, которым показана антикоагулянтная терапия, перенесших ТИАК, приводит к уменьшению кровотечений и улучшению прогноза.

Мета анализ [46], включил 5 исследований и в совокупности 1344 пациента с показаниями к АКТ, перенесших ТИАК. Из 1344 пациентов 480 пациентов получали монотерапию антикоагулянтами, 864 пациента - двойную антитромботическую терапию (ДАТТ) (антикоагулянт + аспирин или клопидогрел). Различий в частоте развития смерти (ОР = 1,05, [95% ДИ]: 0,84-1,30,  $p=0,69$ ) и ИИ (ОР = 0,95, [95% ДИ]: 0,95-1,61,  $p=0,86$ ) выявлено не было. Тем не менее, монотерапия антикоагулянтами была связана со значительно более низким риском всех кровотечений (ОР = 0,62, [95% ДИ]: 0,49-0,69,  $p < 0,0001$ ), в частности больших и клинически значимых кровотечений (ОР = 0,57, [95% ДИ]: 0,42-0,76,  $p=0,0002$ ) по сравнению ДАТТ.

Мета-анализ [47] включил 1 РКИ и 3 обсервационных исследования, в которые было включено в общей сложности 2032 пациента с ФП, подвергнутых ТИАК. Монотерапию антикоагулянтами получали 722 пациента, ДАТТ – 1310 больных. Мета анализ показал, что частота больших и клинически значимых кровотечений была значительно ниже в группе монотерапии антикоагулянтами по сравнению с группой, в которой применялась ДАТТ (ОР [95% ДИ] = 0,54 [0,38-0,77],  $p=0,0006$ ), тогда как частота инсультов была одинаковой в обеих группах (ОР [95% ДИ] = 1,22 [0,80-1,87],  $p=0,36$ ). Смертность от всех причин и сердечно-сосудистых заболеваний также была одинаковой в обеих группах.

Возможность назначения ПОАК также изучалась в исследовании ENVISAGE-TAVI AF, в котором приняли участие 1426 пациентов с ФП из 173 медицинских центров 14 стран на трех континентах, получавших в качестве ПОАК эдоксабан. Средний возраст составлял 82 года, 47,5% женщины. Результаты исследования показали, что частота развития больших и клинически значимых кровотечений была выше среди больных, в лечение которых применялось одновременная терапия антикоагулянтами и антиагрегантами, при сравнимой частоте тромбоэмболических событий [48].

Исходя из результатов выше перечисленных исследований, были сформулированы настоящие рекомендации по лечению больных ФП, перенесших ТИАК [5]. На основании этих рекомендаций пациентам ФП, подвергаемым ТИАК, при отсутствии строгих показаний к назначению антиагрегантной терапии рекомендована монотерапия пероральным антикоагулянтом. Важно отметить, что на практике у таких больных достаточно часто проводится предварительная эндоваскулярная реваскуляризация миокарда, которая требует назначения многокомпонентной антитромботической терапии (МАТ). Основной мерой, направленной на снижение частоты кровотечений является ограничение использования тройной терапии (ТАТ) в течение недели (максимальная длительность – 1 месяц), а ДАТТ - 6 месяцами.

### **1.3.1 Антитромботическая терапия во время проведения транскатетерной имплантации аортального клапана.**

С целью уменьшения риска периоперационных кровотечений у больных ФП во время ТИАК важно одновременно оценить риск кровотечений, связанный как с наличием сопутствующих заболеваний, так и вмешательством, а также риск тромбоэмболических осложнений.

Операция ТИАК относится к вмешательствам, связанным с высоким риском кровотечений [49]. Для уменьшения риска периоперационных кровотечений отмена ПОАК должна быть проведена за 48 часов до операции (с возможным удлинением времени отмены для больного с признаками ХБП, особенно при терапии дабигатраном) [50]. При этом рутинное использование терапии «моста» (назначение низкомолекулярного гепарина на время отмены перорального антикоагулянта) не рекомендовано [51]. Основанием для отказа от рутинного применения терапии «моста» послужили данные метаанализа трех РКИ (ROCKET AF, ARISTOTLE, ENGAGE AF) и субанализа RE-LY, показавшие увеличение частоты развития крупных кровотечений в три раза при сопоставимой частоте тромбоэмболий в течение 30 дней после вмешательства. [52–54].

«Терапия «моста» показана только при проведении операций, ассоциированных с высоким риском кровотечений больным, получающим варфарин, имеющим факторы высокого риска тромбоза (митральный протез, ревматическое поражение клапанов, недавний ИИ/ТИА в анамнезе). Переход на парентеральное введение низкомолекулярного гепарина также следует рассмотреть у больных с крайне-высоким риском по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (7 и более баллов). Во всех остальных случаях показана временная отмена варфарина на 3-5 дней без использования терапии «моста».

В случае проведения операции на фоне антиагрегантной терапии, ее отмена перед вмешательством не требуется» [55] (таблица 1).

Таблица 1. — Тактика периоперационного ведения у больных, подвергаемых ТИАК в зависимости от антитромботической терапии.

<b>Антиагрегантная терапия</b>		
Монотерапия ацетилсалициловой кислотой	Отмена не требуется	
Двойная антиагрегантная терапия	Отмена не требуется	
<b>Пероральные антикоагулянты</b>		
<b>Препарат</b>	<b>Стандартная тактика</b>	<b>Особые указания</b>
Варфарин	Нет крайне высокого риска инсульта *: - временная отмена варфарина до достижения МНО < 1,8 без использования «терапии моста»	Крайне высокий риск тромбоза (протез митрального клапана, ревматическое поражение клапанов, недавний инсульт/ТИА в анамнезе) : - использовать «терапию моста» (переход на терапию низкомолекулярным гепарином в дозе, рекомендованной для лечения венозного тромбоза на фоне отмены варфарина при достижении МНО 2,0 и ниже)
Апиксабан	Отмена за 48 часов до операции	Рассмотреть вопрос об удлинении времени отмены дополнительно на 12 часов
Ривароксабан	Отмена за 48 часов до операции	Рассмотреть вопрос об удлинении времени отмены дополнительно на 12 часов
Дабигатран	Отмена за 48 часов при КлКр $\geq 80$ мл/мин до операции	Удлинение времени отмены при КлКр 50-79 мл/мин до 60 часов и при КлКр 30-49 мл/мин до 72 часов

\* крайне высокий расчетный риск инсульта  $CHA_2DS_2-VASc \geq 7$  баллов

Сокращения: МНО – международное нормализованное отношение, ТИА – транзиторная ишемическая атака, КлКр – клиренс креатинина

Данные опубликованы в статье Миронова А.И. Анти тромботическая терапия у больных, нуждающихся в транскатетерной имплантации аортального клапана / А.И. Миронова, Е.С. Кропачева, А.Е. Комлев, М.И. Макеев,

#### **1.4 Прогноз определяющие осложнения в период госпитализации и в течение ближайшего года у больных фибрилляцией предсердий после операции транскатетерной имплантации аортального клапана**

Малая инвазивность ТИАК не смогла полностью исключить развитие как тромбоэмболических, так и геморрагических осложнений.

##### **1.4.1 Геморрагические осложнения**

Фибрилляция предсердий является одним из общепризнанных факторов, увеличивающих частоту развития всех прогноз-определяющих событий после ТИАК, что связано с широкой распространенностью у этих больных не только традиционных сердечно-сосудистых факторов риска, но и с высокой степенью коморбидности и повышенным риском кровотечений в связи с потребностью в АКТ [56–59].

Вмешательство на аорте с использованием бедренного доступа связано с высоким риском периоперационных кровотечений [49]. По данным других крупных мета-анализов частота серьезных кровотечений при ТИАК в ранний послеоперационный период составляет около 11% [6].

По данным других авторов частота больших и клинически значимых кровотечений составляет 2,4 – 41,7% в течение 30 дней после ТИАК и сохраняется на уровне 3,2 – 46,1% в течение 1 год наблюдения [60–67]. Кровотечения, связанные с использованием бедренного доступа во время проведения ТИАК являются наиболее распространенной локализацией больших и клинически значимых периоперационных кровотечений [68]. Риск развития поздних кровотечений связан с различными факторами, такими как, преклонный возраст больных ( $\geq 75$  лет), наличие большого количества сопутствующих заболеваний и признаков старческой астении (анемия, снижение функции почек, печени или наличие онкологического заболевания), анамнез кровотечений, а

также потребность в приеме лекарств (антикоагулянтов, антиагрегантов, нестероидных противовоспалительных препаратов).

Примечательно, что независимо от этиологии, как ранние, так и поздние кровотечения связаны с неблагоприятным клиническим прогнозом, включая увеличение смертности [69–71].

Частота периоперационных геморрагических осложнений может быть снижена благодаря накоплению опыта, внедрению мультиспиральной компьютерной томографии для оценки кальциноза периферических сосудов, более тщательному отбору пациентов и модификации факторов риска потенциальных источников кровотечения.

#### **1.4.2 Тромбоэмболические осложнения**

Значимость ФП как предиктора инсульта общеизвестна. Выполненный в 2016 г. метаанализ 64 исследований с участием 72 318 пациентов показал, что женский пол, ХБП и анамнез ФП являются предикторами повышенного риска раннего инсульта после ТИАК [72].

Известный анамнез ФП показал себя предиктором инсульта в исследовании PARTNER [1]. По данным анализа [73] риск ИИ и ТИА после проведения ТИАК увеличивается как минимум в два раза среди больных ФП.

#### **1.4.3 Сердечно-сосудистая смерть и смерть от всех причин**

Несмотря на заведомо более низкий интраоперационный риск при проведении операции ТИАК по сравнению с открытым протезированием, нельзя недооценивать этот риск. По данным работ [74,75] частота смерти в период госпитализации и 30 дней после доходила до 3%. Однако отдельный анализ больных ФП, подвергнутых ТИАК, показывает более высокие цифры летальности. Так в исследовании [74] госпитальная летальность составляла - 13,1%, а в течение 1 года наблюдения умерло 28,5% больных.

Мета-анализ 2015г, включивший в себя из 26 исследований и 14078 пациентов, подвергнутых ТИАК, показал, что ранее существовавшая ФП является предиктором смерти от всех причин [76].

Исследование 2016 года, продемонстрировало, что ранее анамнез ФП увеличивал риск смерти от всех причин и повторной госпитализации по поводу сердечной недостаточности после ТИАК по сравнению пациентами с синусовым ритмом или впервые возникшей ФП после ТИАК [14].

Эти данные были подтверждены и в более позднем мета-анализе 2017 года, показавшем, что наличие ФП ассоциировалось с двукратным увеличением годовой смертности [77].

Исследование SOURCE XT, представляющее собой многоцентровой проспективный реестр пациентов, перенесших ТИАК, включило в себя 2706 пациентов. Распространенность ранее существовавшей ФП составила 35,6%, и являлась предиктором худшего клинического прогноза по сравнению с пациентами с синусовым ритмом, включая развитие смерти от всех причин, сердечно-сосудистой смерти и кровотечений [78].

#### **1.4.4 Показатели, ассоциированные с неблагоприятным прогнозом в период госпитализации и в течение ближайшего года наблюдения после вмешательства**

«Известно, что рутинный лабораторный контроль при применении терапии ПОАК не требуется. Из рутинных коагуляционных тестов на фоне терапии дабигатраном тромбиновое время (ТВ) наиболее точно отражает антикоагулянтный эффект. Его нормальный уровень исключает терапевтический уровень дабигатрана в плазме, однако, ТВ не пригодно для количественной оценки концентрации в плазме [79–81].

Протромбиновое время (ПВ) может отражать антикоагулянтный эффект (в разной степени для разных препаратов) ингибиторов Ха фактора. Нормальный показатель ПВ исключает очень высокие уровни при подозрении на передозировку ривароксабана, но не исключает терапевтический уровень препарата в плазме, и не пригоден для оценки уровня апиксабана [82–84].

Точная оценка антикоагулянтного эффекта ПОАК осуществляется с помощью использования специальных тестов: для ингибиторов Ха фактора



(апиксабана/ривароксабана) определение анти-Ха активности с использованием специальных стандартов, для прямого ингибитора тромбина (дабигатрана) - разведенное ТВ и экариновый тест.

Понятие пиковая концентрация отражает содержание ПОАК на максимуме действия, то есть примерно через 2-3 часа ( $\pm 1$  ч) после очередного приема приём стандартной дозы, а следовая (trough) концентрация отражает содержание ПОАК перед приёмом очередной дозы.

Отсутствие анти-Ха-активности в плазме исключает клинически значимые уровни лекарств. Разведенное ТВ и экариновый тест имеют прямую линейную зависимость с концентрациями дабигатрана, и подходят для его количественной оценки. При интерпретации анализа необходимо знать время приема ПОАК относительно времени взятия крови.

Основным практическим ограничением применения специфических антикоагуляционных тестов является широкий разброс получаемых значений, обусловленный коротким периодом полу-жизни и индивидуальными особенностями фармакокинетики ПОАК.

Однако, расширение объема инвазивной помощи больным ФП, число и возраст которых постоянно возрастает, создает предпосылки для поиска клинических и лабораторных показателей, наличие которых у больного может потребовать удлинения времени отмены ПОАК перед инвазивным вмешательствами, так как рутинная отмена не будет достаточно безопасна.

В связи с отрицательным влиянием интраоперационных кровотечений на прогноз больных, был проведен ряд исследований, в которых пока не найдено доказательств, что измерение содержания ПОАК в плазме или стандартизация дозы на основе лабораторных тестов уменьшает риск кровотечений и тромбоэмболий.

Крупнейшее на сегодняшний день исследование PAUSE [7], посвященное проблеме периоперационного ведения больных, получающих ПОАК, представляет собой проспективное когортное исследование, включившее 3007 пациентов. Средний возраст больных, включённых в исследование, составил 72,5

года, примерно треть пациентов была подвергнута хирургическому вмешательству с высоким риском кровотечения.

Данное исследование показало, что отмена ПОАК за 48 часов до операции с высоким риском кровотечений является безопасной.

Оценивая остаточный антикоагулянтный эффект через 36 часов после отмены ПОАК было обнаружено, что у трети больных сохранялись терапевтические концентрации ПОАК. У подавляющего большинства (2/3) пациентов с отменой ПОАК в течение 48 часов до вмешательства концентрации ПОАК во время операции или процедуры была минимальная или не определялась» [85].

Исследование концентрации ривароксабана, дабигатрана и аписабана (CORIDA [86]) было организовано для решения вопроса об оптимальной продолжительности отмены ПОАК для обеспечения минимального антикоагулянтного эффекта перед вмешательством. В исследование было включено 422 пациента с показаниями к терапии ПОАК (95% случаев в связи с наличием ФП) и оценивались следующие факторы: тип и дозировка ПОАК, длительность отмены ПОАК перед вмешательством, применение терапии «моста», определение остаточной концентрации ПОАК непосредственно перед процедурой. Продолжительность отмены ПОАК рассчитывалось, как точное время от последнего приема препарата до подачи в операционную и составила 66 [1-218] часов. Терапия «моста» была применена среди 35% больных. В качестве безопасной концентрации ПОАК использовалось значение 30 нг/мл, предложенное для операций с высоким риском кровотечения ISTH и GINP. Концентрации ПОАК, измеренные непосредственно перед вмешательством, варьировались от  $\leq 30$  до 527 нг/мл; при этом 77% измерений были  $\leq 30$  нг/мл и 86% измерений были  $\leq 50$  нг/мл. В случаях, когда концентрация антикоагулянта была больше 30 нг/мл, применяли антидот (идаруцизумаб для дабигатрана).

Данное исследование показало, что отмена ПОАК за 25-48 часов приводила к снижению концентрации ПОАК  $>30$  нг/мл в 38% случаев, а в 7% измерений концентрация ПОАК оставалась  $>100$  нг/мл. В случае отмены за 49-72 часа только

у 5% пациентов концентрация ПОАК была  $>30$  нг/мл, и ни у одного  $>50$  нг/мл. Умеренная почечная недостаточность, особенно у пациентов, получавших дабигатран, сопутствующая антиаритмическая терапия (амиодароном, верапамилем либо дилтиаземом) у пациентов, получавших аликсабан и ривароксабан, а также применение терапии моста явились независимыми предикторами более высоких остаточных концентраций ПОАК.

На основании проведенного ROC анализа было выявлено, что отмена ПОАК за 54 часа до вмешательства является оптимальным для снижения концентрации ПОАК  $\leq 30$  нг/мл со специфичностью 91% и чувствительностью 68%.

Исследование PAUSE продемонстрировало, что реальное время отмены ПОАК до вмешательства с высоким риском кровотечений было более рекомендуемых 48 часов и составило от 63 до 110 часов, что в первую очередь отражает беспокойство врачей в отношении возможности развития кровотечений и приводит к удлинению времени периоперационной отмены антикоагулянта [7]. Обсуждая оптимальное время отмены ПОАК перед хирургическими вмешательствами важно понимать, что обратной стороной отмены антикоагулянта является повышение риска инсульта. Так, в небольшом исследовании [87] было показано, что частота инсульта на фоне удлинение времени отмены ПОАК до 4-х суток перед крупной операцией составила 2,87%.

Поэтому, рутинная тактика удлинения времени отмены ПОАК перед вмешательством без весомых показаний является недопустимой. Однако, есть клинические аспекты, влияние которых на удлинение концентрации ПОАК в крови известно.

Одно из самых очевидных - нарушение функции почек. Все доступные ПОАК частично выводятся почками: дабигатран обладает самой высокой степенью почечной экскрецией: почти 80% активного метаболита выводятся таким образом, 67% ривароксабана и 33% аликсабана также выводятся через почки [88,89].

Субанализ исследования RE-LY [90] продемонстрировал, что снижение функции почек было ключевым фактором, определяющим остаточную

концентрацию дабигатрана в плазме и даже умеренная почечная недостаточность (КлКр 30-50 мл/мин) была связана с двукратным повышением уровня дабигатрана в крови. В исследовании [91] было показано, что среди больных, получавших аликсабан, тяжелая почечная недостаточность приводила к более высокой экспозиции препарата. Уже упоминавшееся исследование PAUSE и CORIDA подтверждают влияние сниженной функции почек на уровень концентрации ПОАК [7,86].

Известно, что существует прямая корреляция почечной функции от возраста пациента. Субанализ исследования RE-LY показал увеличение концентрации дабигатрана на 68% среди больных старше 75 лет по сравнению с более молодыми [90]. Такое же наблюдение было сделано в небольшом исследовании [92].

Основной путь элиминации ингибиторов Ха фактора – печеночный и составляет 75% для аликсабана и 65% для ривароксабана [93]. Небольшие исследования показали противоречивые результаты влияния цирроза печени на экспозицию ривароксабана [94,95]. Тем не менее, эти данные привели к ограничению его использования при циррозе печени стадиях В и С по классификации Чайлд-Пью [Xarelto (rivaroxaban), [package insert], Janssen Pharmaceuticals Inc., Titusville, New Jersey, NJ, USA, 2015.]. А по данным уже упоминавшегося исследования PAUSE, факторами, определяющими высокую остаточную концентрацию ( $\geq 30$  нг/мл) для аликсабана и ривароксабана показали себя возраст, функция печени и почек, сердечная недостаточность [7].

#### **1.4.5 Существующие шкалы оценки больных со стенозом устья аорты и фибрилляцией предсердий**

Очевидна актуальность создания шкалы оценки риска прогноз-определяющих исходов у больных ФП, подвергаемых ТИАК, как во время госпитализации и в дальнейшем.

Основной шкалой оценки риска инсульта у больных ФП при принятии решения о назначении АКТ является CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc. При этом, учитывая

априорно высокий риск ТО у обсуждаемой категории больных, вряд ли можно ожидать от шкалы CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc высокой прогностической ценности. Наиболее широко используемая шкала оценки риска кровотечений у больных ФП является HAS-BLED. В исследовании было показано, что наличие 3 –х и более баллов явилось независимым предиктором кровотечений у больных ФП после ТИАК [96].

Тем не менее, чувствительность шкалы HAS-BLED невысока и, по крайней мере, сопоставима с другими валидизированными шкалами ORBIT, ATRIA, ABC. При этом основные клинические параметры (почечная функция, анемия, анамнез кровотечений, возраст) представлены во всех шкалах, однако, их балльная оценка отличается, что в том числе отражает характеристику когорты больных, послужившей основой для создания конкретной шкалы и не всегда будет воспроизводиться на другой популяции [97,98].

Существующие традиционные шкалы оценки риска, такие как STS и EuroSCORE, разработаны для оценки интраоперационной и ранней постоперационной смертности, в связи с чем не столь чувствительны к долгосрочному прогнозированию риска для пациентов, перенесших ТИАК [99–101].

Аспектом, который необходимо принимать во внимание, обсуждая больных пожилого и старческого возраста, является проявления старческой астении. Как известно, основной контингент больных, подвергаемых ТИАК, это больные старшей возрастной группы, имеющие зачастую серьезные ограничения, обусловленные не только пороком сердца, но и специфическими гериатрическими синдромами (саркопения, мультиморбидность, когнитивные и сенсорные нарушения, высокий риск падения). Значимость оценки старческой астении в качестве параметра, определяющего общий хирургический риск, иллюстрируют рекомендации АНА/АСС по ведению пациентов с пороками клапанов сердца [102]. Для оценки процедурного риска рекомендуется также оценка старческой астении с использованием простого опросника, включающего шесть действий в повседневной жизни (самостоятельность в кормлении, купании,

одевании, перемещении, туалете и удержании мочи). Те пациенты, у которых есть, как минимум, 2 пункта из 6, считаются подверженными умеренному и/или высокому риску хирургического вмешательства на клапане. Актуальность оценки старческой астении иллюстрирует продолжающееся в настоящее время проспективное когортное исследование FRAILTY-AVR (NCT 01845207, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01845207>), предназначенное для определения оценки вклада старческой астении в прогноз больных, подвергаемых кардиохирургическими и транскатетерными вмешательствам.

Данные национального регистра больных, подвергнутых ТИАК во Франции в период с 2010 по 2018 год, показали, что годовая летальность у больных после успешной ТИАК составила 15,5% [103]. На основании многофакторной модели авторами была разработана клиническая шкала расчета риска годовой летальности, включившей в себя такие параметры как мужской пол, анамнез инсульта, сердечной недостаточности и отека легких, наличие ФП, сосудистых заболеваний, заболеваний почек, печени, легких, анемию, анамнез онкологического заболевания, наличие метастазов, депрессию и отказ от питания. Созданная шкала, названная авторами Futile TAVI Simple score, превзошла своей чувствительностью и специфичностью шкалу EuroSCORE II, индекс коморбидности Charlson.

Поиск простых и чувствительных биомаркеров, которые могли быть включены в клинические шкалы и таким образом повышали бы их предиктивную ценность, не теряет своей актуальности. Среди изучаемых лабораторных показателей свою значимость в отношении прогноз-определяющих событий у больных ФП показали GDF-1, высоко-чувствительный тропонин, цистатин С [104–106]. Анализ в подгруппах исследований ARISTOTLE и RE-LY подтвердил значимость уже известных GDF-15 и высокочувствительного тропинина и выявил 7 новых биомаркеров, ассоциированных с риском крупных кровотечений [107]. Активно изучаются маркеры системы свертывания крови и фибринолиза и ферменты, связанные с деградацией компонентов экстрацеллюлярного матрикса, участвующие в развитии атеросклероза, воспаления, апоптозе, миграции и

дифференциации клеток. Однако основными ограничениями внедрения «новых» биомаркеров в первую очередь является отсутствие доступности для их измерения в клинической практике.

## **1.4.6 Биомаркеры неблагоприятного прогноза**

### **1.4.6.1 Д-димер**

Д-димер является продуктом распада фибрина, и, как следствие, маркером гиперкоагуляции и тромбообразования. Анализы, которые определяют концентрацию Д-димера в плазме крови, не могут обнаружить расщепление фибриногена плазмином, в связи с чем Д-димер присутствует в плазме если ранее был образован поперечно-сшитый фибрин, который был затем расщеплен плазмином. [108]. Д-димер - высоко чувствительный и низко специфичный маркер активации коагуляции и фибринолиза. Повышение уровня Д-димера в плазме может выявляться при венозных тромбоэмболических осложнениях, синдроме диссеминированного внутрисосудистого свертывания, онкологическом процессе, инфекционных и аутоиммунных заболеваниях, беременности, ожогах, травмах, гемолизе, реакции на трансфузию, применении тромболитической терапии, цереброваскулярных осложнениях, а также ИМ и ФП. Известно, что уровень Д-димера увеличивается с возрастом. Для определения нормального значения для лиц старше 50 лет предлагается использовать следующую формулу: возраст пациента  $\times$  10 мкг/л [109].

В небольших исследованиях было показано повышение уровней Д-димера, тромбин-антитромбинового комплекса, плазмин-антиплазминового комплекса до операции и сохранение повышенного уровня Д-димера и плазмин-антиплазминового комплекса до 7-го дня после ТИАК, что указывало по мнению авторов на индуцированное ТИАК повышенное образование тромбина, связанное со вторичным фибринолизом [110].

Исторические исследования, выполненные у «наивных больных» показали повышение маркеров активации системы свертывания крови у больных ФП. Тем не менее, и в настоящее время есть работы, которые поставили своей целью оценку предсказательной ценности измерения Д-димера.

В небольшом исследовании [111] включившем 80 пациентов, была выявлена взаимосвязь между развитием тромбоза створок клапана после ТИАК и повышенным уровнем Д-димера. Уровни Д-димера были значительно выше в группе субклинического тромбоза створок клапана через 6 месяцев (2,3 мкг/мл, ИКР [2,1; 6,1] против 1,1 мкг/мл, ИКР [0,8; 2,2];  $p = 0,002$ ) и через 1 год (2,7 мкг/мл, ИКР [1,7; 4,8] против 1,2 мкг/мл, ИКР [0,9-2,1];  $p = 0,006$ ), но не в момент выписки после проведения ТИАК.

#### ***1.4.6.2 Фактор фон Виллебранда***

Фактор фон Виллебранда (VWF) представляет собой мультимерный гликопротеин, присутствующий в плазме крови, субэндотелиальном матриксе, а также в эндотелиальных клетках (тельцах Вейбеля-Паладе) и  $\alpha$ -гранулах тромбоцитов [112]. Хотя недавно был предложен ряд новых функций фактора фон Виллебранда, этот белок в основном известен своим вкладом в процесс гемостаза: он опосредует адгезию и агрегацию тромбоцитов в местах повреждения сосудов и является переносчиком VIII фактора свертывания [113]. У пациентов, у которых отсутствует VWF, проявляется тяжелый геморрагический фенотип, возникающий из-за дефектного образования тромбоцитов и вторичного дефицита VIII фактора свертывания. Количественный дефицит VWF является результатом изменений в биосинтезе, секреции и/или клиренсе белка (приобретённая болезнь Виллебранда).

СУА неизбежно приводит к структурным и функциональным изменениям в сердечной мышце, и также влияет на компоненты крови. Тяжелый СУА характеризуется уменьшением площади отверстия клапана менее 1 см<sup>2</sup>, что в свою очередь приводит к нарастанию градиента давления между левым желудочком и аортой более 40 мм рт.ст.. Таким образом скорость прохождения крови через клапан увеличивается более 4 м/с. Считается, что высокое гидравлическое напряжение сдвига на АК при СУА вызывает разрушение высокомолекулярных мультимеров VWF [114,115].



Кроме того, изменение конформации VWF приводит к его повышенному протеолитическому расщеплению ферментом ADAMTS13 (a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin1-like domains, member 13) [116]. Приобретенный дефект VWF может увеличивать склонность к кровотечениям в связи с его влиянием на адгезию тромбоцитов к субэндотелиальному матриксу при повреждении стенки сосуда [117]. Также VWF способен подавлять ангиогенез и вызвать ангиодисплазию. Тогда как недостаток VWF приводит к усилению васкуляризации [118].

По данным ряда исследований формированию ангиодисплазий на фоне СУА способствует нарушение микроциркуляции и гипоксии кишечника из-за низкого сердечного выброса [117,119]. Триада симптомов (СУА, ангиодисплазия слизистой ЖКТ с развитием кровотечений и приобретенный синдром фон Виллебранда) получила название «синдром Хейда». По данным исследования [120] > 90% пациентов с тяжелым аортальным стенозом имеют снижение концентрации фактора фон Виллебранда.

В исследование [121] были включены 143 пациента с тяжелым СУА, перенесшие ТИАК, у 25% имела место приобретенная болезнь Виллебранда. Уровни vWF оценивали исходно, через 6 и 24 ч после ТИАК. После ТИАК у большинства пациентов с тяжелым СУА наблюдалось восстановление уровня vWF.

В исследовании [122] было показано, что в группе пациентов, подвергнутых ТИАК, нормализация уровня vWF была достигнута в первый послеоперационный день, однако, не было обнаружено различий между пациентами с болезнью Виллебранда и без нее в отношении развития больших и клинически значимых кровотечений (15% против 22%,  $p=0,132$ ).

Наряду с известным фактом связи снижения фактора Виллебранда с повышенным риском кровотечений, также существуют данные, свидетельствующие о связи повышенного уровня фактора Виллебранда и сниженной активности ADAMTS13 с артериальным тромбозом [123]. Так, в небольшом исследовании пациентов с ФП было продемонстрировано, что фактор

Виллебранда был независимым предиктором смерти от всех причин (ОР: 1,011, 95% ДИ: 1,003, 1,020,  $p=0,011$ ) и совокупным показателем ТО и смерти от всех причин (ОР: 1,006, 95% ДИ: 1,001, 1,012,  $p=0,039$ ) при многофакторном анализе [124].

#### ***1.4.6.3 Матриксные металлопротеиназы.***

Матриксные металлопротеиназы (ММП) представляют собой группу цинксодержащих эндопептидаз, участвующих в ремоделировании внеклеточного матрикса, системном процессе тканевого гомеостаза. ММП играют важную роль в дифференцировке клеток, ангиогенезе, воспалении и повреждении сосудов. ММП способствуют отложению внеклеточного матрикса через клубочки и запускают выпадение клеточных соединений и эпителиально-мезенхимальный переход в почечных канальцах. Наиболее изученными ферментами группы желатиназ являются ММП-2 и ММП-9. Именно этим ферментам принадлежит ведущая роль в расщеплении коллагена IV типа и других компонентов матрикса в почках. ММП-2 и -9 связаны с наличием системного повреждения сосудов, поскольку они оказывают провоспалительное и проатеросклеротическое действие. С повышением ММП связаны процессы кальцификации сосудов и атеросклероз, а также развитие протеинурии у больных с ХБП и атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей (АПАНК) [125]. Авторы этого исследования показали, что ММП можно считать полезным инструментом для стратификации риска ССЗ у пациентов с ХБП и АПАНК.

ММП обладают способностью внутриклеточно взаимодействовать с различными белками. ММП-2 способны разрушать ряд белков миофиламентов, связанных с сократительной способностью, вызывая снижение чувствительности миофиламентов к  $Ca^{2+}$  с последующим снижением сократительной функции [126].

Регуляция активности ММП в физиологических условиях осуществляется специфическими ингибиторами, среди которых наиболее важны и хорошо

изучены тканевые ингибиторы металлопротеиназ (ТИМП) ТИМП-1, ТИМП-2, ТИМП-3 и ТИМП-4.

В настоящее время активно изучаются не только уровни и функции ММП в образцах крови, но и механизмы экспрессии их генов.

В исследовании [127] экспрессия ММП-9 была значительно выше в образцах кальцинированного аортального клапана по сравнению с таковой в образцах клапана больных с аортальной недостаточностью, но без кальцификации. Кроме того, анализ кривой ROC показал значимость ММП-9, как потенциального биомаркера для отличия образцов кальцинированного аортального клапана от нормальных образцов (AUC 0,921, (95% ДИ, 0,743–0,1000;  $p < 0,001$ ), что подчеркивает его потенциальное использование в качестве нового диагностического биомаркера.

## **1.5 Заключение**

Больные фибрилляцией предсердий, число которых в структуре пациентов, подвергаемых ТИАК, может достигать до 50 %, представляют собой категорию пациентов высокого тромбоэмболического и геморрагического риска, отличающуюся как широкой распространенностью традиционных сердечно-сосудистых факторов риска, так и высокой степенью коморбидности.

В настоящее время накоплен достаточный клинический опыт ведения подобных пациентов, тем не менее, частота развития прогноз-определяющих неблагоприятных событий у них остается достаточно высокой.

Несмотря на известные клинические факторы риска, оптимальная шкала оценки риска тромбозов и кровотечений у больных ФП, подвергаемых ТИАК, отсутствует, что делает актуальным поиск клинических факторов и биомаркеров, которые бы способствовали усовершенствованию оценки риска прогноз-определяющих событий и позволили бы создать протокол антитромботического ведения в раннем послеоперационном периоде и отделенном периоде наблюдения.

## 2 ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Структура исследования

Всего включено 205 больных ФП, получающих ПОАК, с критическим/тяжёлым СУА, подвергнутых плановой операции ТИАК бедренным доступом, поступивших в различные отделения ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» в 2018-2022 годах. Исследование проводили в рамках регистра больных, получающих пероральные антикоагулянты REGATTA-2, зарегистрированного на сайте ClinicalTrials.gov под номером NCT0347187. Исследование носило ретро-проспективный характер и отражает реальную клиническую практику ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова».

Ретроспективная когорта состояла из 106 пациентов ФП, принимавших антикоагулянтную терапию ПОАК, подвергнутых ТИАК в период 2018-2020 гг. Основой послужили данные медицинской документации. Анализ исходов выполнен путем телефонного опроса (дважды с интервалом в 6 месяцев).

Проспективная когорта состояла из 99 пациентов, принимавших ПОАК, подвергнутых ТИАК в период с 2020 по 2022 гг. Из них у 94 пациентов были собраны и банкированы образцы плазмы крови. Наблюдение за пациентами проспективной группы предусматривало телефонное анкетирование 1 раз в 6 месяцев, а также при необходимости визиты в клинику для проведения лабораторной/инструментальной диагностики. Анализ исходов больных выполняли путем телефонного опроса или во время визита в клинику.

**Критериями включения в исследования было:** проведение больному ФП, получающему ПОАК, плановой ТИАК бедренным доступом.

**Критериями исключения было:**

- 1) Абсолютное противопоказание к антикоагулянтной терапии (активное кровотечение, геморрагический диатез, снижение уровня тромбоцитов менее  $90 \times 10^9/\text{л}$ , внутричерепное кровоизлияние в анамнезе, а также перенесенная серьезная травма в течение 30 дней до включения в исследование).
- 2) ОКС, перенесенный менее 1 месяца назад.

### **Конечные точки включали в себя:**

- 1) **Смерть от всех причин.** Исходя из критериев VARC анализировали отдельно сердечно-сосудистую и отдельно смерть, не связанную с сердечно-сосудистыми причинами. [128]
- 2) **Геморрагические осложнения,** классифицируемые по шкале BARC разработанной академическим исследовательским консорциумом по кровотечениям [129]
- 3) **Тромботические осложнения,** включавшие ИИ, ОКС, ВТЭО, тромбоз периферических артерий
- 4) **Суммарная конечная точка, то есть сумму всех неблагоприятных, прогноз-определяющих событий**

Ниже даны определения исходов, учитывавшихся в настоящей работе.

*Сердечно-сосудистая смерть* диагностировалась, если она была связана с одним из следующих критериев:

- сердечной недостаточностью, кардиогенным шоком, дисфункцией биопротезированного клапана, ИМ, инсультом, тромбоэмболией, кровотечением, тампонадой, сосудистыми осложнениями, аритмией или нарушениями проводящей системы или другой очевидной сердечно-сосудистой причиной
- наступила во время операции ТИАК
- соответствовала критериям внезапной смерти (непредвиденное смертельное событие, наступившее в присутствии свидетелей в течение 1 часа с момента появления кардиальных симптомов у пациентов с известным заболеванием)

*Смерть, не связанная с сердечно-сосудистыми причинами* (т.к. дыхательная недостаточность, не связанная с сердечной недостаточностью, почечная недостаточность, печеночная недостаточность, инфекция, рак, травма)

Госпитальной признавалась смерть во время индексной госпитализации или если она произошла в течение 30 дней после процедуры ТИАК. Информация

о смертельных исходах получена на основании медицинской документации (свидетельств о смерти), а также информации, полученной от родственников умерших больных.

### ***Кровотечения.***

Кровотечения классифицировались по тяжести в соответствии с критериями, принятыми классификацией BARC. Согласно данной классификации выделены следующие типы [129]:

- **BARC 0 – геморрагические осложнения отсутствуют;**
- **BARC 1– малые геморрагические осложнения;**
- **BARC 2 – клинически значимые геморрагические осложнения;**
- **BARC 3-5 – большие геморрагические осложнения.**

К **малым** относятся кровотечения, которые не требуют обращения за медицинской помощью (например, гематомы, носовые, геморроидальные кровотечения и т.д.).

К **клинически значимыми** признаются явные и скрытые кровотечения (например, выявленные при эндоскопии, колоноскопии, компьютерной томографии) геморрагические осложнений, потребовавшие диагностических исследований, госпитализации и/или лечения (нехирургического).

**Большие кровотечения** подразделяются на 3 типа:

Типу 3 относятся кровотечения, сопровождавшиеся анемией (снижением гемоглобина на 3г/дл и более), и потребовавшие проведения гемотрансфузии и/или хирургического вмешательства для контроля внутривенного введения вазоактивных веществ. Кровотечения, которые привели к гемотампонаде сердца, внутричерепному кровоизлиянию, включая интраспинальное (если оно подтверждено с помощью нейровизуализации и/или люмбальной пункции и/или при вскрытии). А также внутриглазному кровоизлиянию, снижающему зрение.

К типу 4 относятся кровотечения, которые связаны с проведением коронарного шунтирования.

К типу 5 относятся фатальные кровотечения, которые непосредственно явились причиной смерти больного в отсутствие других явных причин.

**Тромботические осложнения** включали в себя развитие ИИ, ОКС, ВТЭО и тромбоза периферических артерий.

**Ишемический инсульт** устанавливался на основании патолого-анатомических, нейровизуализационных или другие объективных данных, которые подтверждают развитие очаговой неврологической симптоматики [130].

**Диагноз ОКС** устанавливался на основании рекомендаций МЗ РФ [131].

**Диагноз ИМ** устанавливался при выявлении повреждения миокарда в сочетании с клиническими подтверждениями ишемии миокарда. Повышение и/или снижение уровня сердечного тропонина (при условии, что хотя бы одно значение превышало 99 перцентиль от верхней границы нормы) в сочетании с хотя бы одним признаком [131]:

- симптомы ишемии миокарда;
- вновь возникшие ишемические изменения на ЭКГ (блокада левой ножки почка Гиса и/или изменение динамики сегмента ST);
- появление патологического зубца Q на ЭКГ;
- выявление по данным визуализирующих методик новых участков нежизнеспособного миокарда, либо новых участков нарушения локальной сократимости предположительно ишемической этиологии;
- выявление тромба в коронарных артериях по данным коронароангиографии или аутопсии (не для ИМ 2 и 3 типов).

**Диагноз нестабильной стенокардии** устанавливался на основании клинической картины острой ишемии миокарда (стенокардия покоя или минимальных нагрузок), которая не закончилась появлением признаков некроза миокарда [132]

**Венозные тромбоэмболические осложнения:**

- **Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА)** устанавливалась на основании клинической картины, развития шока и/или гипотонии, а также при подтверждении диагноза данными мультиспиральной компьютерной томографии с контрастированием или вентиляционно-перфузионной

сцинтиграфии, данными дуплексного сканирования вен нижних конечностей (при тромбозе) [133].

- *Тромбоз глубоких вен* устанавливался на основании клинической картины, данных дуплексного сканирования.

*Тромбоз периферических артерий* устанавливался на основании клинической картины, данных дуплексного сканирования и ангиографического исследования артерий.

## 2.2 Наблюдение за больными

Все больные, включенные в исследование, были обследованы в соответствии с клиническими рекомендациям ЕКО по клапанным порокам сердца и ФП [5,51]. На момент включения пациентам выполнены: общий и биохимический анализы крови, которые включали определение липидограммы, функции почек (расчет СКФ, КлКр), определение уровня гормонов щитовидной железы, ЭКГ, ЭхоКГ, при необходимости суточное мониторирование ЭКГ. Всем пациентам был проведен физикальный осмотр, сбор анамнеза жизни и заболевания, оценка факторов риска. При наличии показаний была выполнена фиброзофагогастроуденоскопия, дуплексное сканирование брахиоцефальных и артерий нижних конечностей, нагрузочные пробы (такие как тредмил-тест или стресс-ЭхоКГ), компьютерную томографию коронарных артерий, аортографию, а также другие исследования.

Риск развития ИИ и системных тромбоэмболий был рассчитан по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (*хроническая сердечная недостаточность (1 балл), артериальная гипертензия (1 балл), возраст ≥ 75 лет (2 балла), сахарный диабет (1 балл), инсульт/транзиторная ишемическая атака/системные эмболии в анамнезе (2балла), сосудистое заболевание (1 балл), возраст 65–74 лет (1 балл), женский пол (1 балл)*).

Оценка бремени сопутствующей патологии проведена с помощью индекса коморбидности Charlson (<https://www.mdcalc.com/charlson-comorbidity-index-cci>), который суммирует кардиологические и соматические заболевания, а также



учитывает возраст больного (за каждые 10 лет жизни для лиц старше 40 лет добавляется 1 балл). [134].

Для стратификации риска геморрагических осложнений применено 3 шкалы, валидированных среди больных ФП, получающих ПОАК: HAS-BLED (1 балл за каждый пункт: возраст старше 65 лет, анамнез ГО, артериальная гипертензия, нарушение функции печени и почек, злоупотребление алкоголем, прием препаратов, повышающих риск кровотечений (например, НПВС, антиагреганты), ORBIT (1 балл за каждый пункт: возраст старше 74 лет, анемия по критериям ВОЗ, анамнез ГО, ХБП (снижение СКФ по формуле MDRD менее 60 мл/мин/ 1.73 м<sup>2</sup>), прием антитромботической терапии), ATRIA (возраст более 74 лет (2 балла), анемия по критериями ВОЗ(3 балла), анамнез ГО (1 балл), ( $\geq 75$  лет)(2 балла), снижение гемоглобина (муж <13 мг/дл, жен <12 мг/дл (3 балла), кровотечение в анамнезе (1 балл), ХБП (снижение СКФ по формуле MDRD менее 30 мл/мин/ 1.73 м<sup>2</sup>) (2 балла), артериальная гипертензия (1 балл).

У всех пациентов были оценены признаки старческой астении с использованием шкалы FRAIL (<https://www.mass.gov/doc/frail-scale-screening-tool/download>) (усталость (ощущение усталости большую часть времени в последние 4 недели), выносливость (затруднение или неспособность пройти лестничный пролет), движение (затруднение или неспособность пройти квартал), болезни (имеется более 5 заболеваний), потеря массы тела (потеря более 5% от прежней массы в последние 6 месяцев); 1 балл за каждый пункт.

Показаниями к проведению плановой ТИАК являлось наличие симптоматического стеноза устья аорты тяжелой или критической степени.

Схема исследования представлена на рисунке 1.



Рисунок 1. — Схема исследования.

*Примечание: ТИАК – транскатетерная имплантация аортального клапана, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, ПОАК – прямые оральные антикоагулянты, ОКС – острый коронарный синдром, ИИ – ишемический инсульт, ММП – матричные металлопротеиназы, VWF – Фактор фон Виллебранда.*

### 2.3 Медикаментозная терапия

Во время включения в исследование всем больным проводилась стандартная медикаментозная терапия для больных со СУА и ФП. Пациенты получали гиполипидемическую терапию статинами под контролем достижения целевых уровней ЛПНП, при необходимости бета-блокаторы, блокаторы рецепторов ангиотензина II, ингибиторы ангиотензинпревращающего фактора, диуретики, амиодарон, сердечные гликозиды.

Выбор ПОАК и его дозу, а также состав антитромбоцитарной терапии (клопидогрел или ацетилсалициловая кислота + клопидогрел) осуществляли лечащие врачи.

Состав и длительность тройной антитромботической терапии (ТАТТ), назначенной после проведения ЧКВ (ПОАК+клопидогрел 75 мг+аспирин 75/100 мг) определяли исходя из соотношения риска тромботических и геморрагических

осложнений в соответствии с действующими рекомендациями ЕКО [14, 15]. В ретроспективной когорте пациентам с высоким риском ишемических событий и низким риском ГО ТАКТ была назначена сроком на 3-6 месяцев; тогда как больным с высоким риском ишемических событий и высоким риском ГО ее длительность сокращали до 1 месяца. После завершения ТАТТ всем пациентам назначали двойную антитромботическую терапию (ДАТТ) (клопидогрел 75 мг + ПОАК) сроком на 6-12 месяцев. Больным с очень высоким риском кровотечений могла быть изначально назначена ДАТТ (ПОАК+клопидогрел 75 мг) сроком на 12 месяцев.

В проспективной когорте длительность при наличии показаний к терапии антиагрегантами после выписки назначалась ДАТТ.

Учитывая повышенный риск желудочно-кишечных кровотечений на фоне приема МАТ, пациентам из этой группы с целью защиты слизистой оболочки желудка был рекомендован прием ингибиторов протонной помпы на время приема ТАТТ.

Несмотря на позицию экспертов, выступающих против использования «терапии моста» у больных, получающих ПОАК, применение такого подхода все еще остается в практике. В нашем исследовании отмена ПОАК, а также назначение низкомолекулярного гепарина на время отмены перорального антикоагулянта (терапии «моста») перед операцией осуществлялись лечащим врачом.

## 2.4 Клиническая характеристика больных, включённых в исследование

Всего в исследование включено 205 пациентов (95 мужчин и 110 женщин), медиана возраста составила 79 лет [73; 82,5]. Клиническая характеристика представлена в таблице 2.

Больные имели высокий риск инсульта и ТО, медиана баллов по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc составила 5 [5,0; 6,0]. Также пациенты имели немало сопутствующих заболеваний, медиана индекса коморбидности Charlson составила 8,0 баллов [6,0; 9,0], что соответствует вероятности 10-летней выживаемости менее 21%.

Среди факторов риска сердечно-сосудистых осложнений наиболее часто встречались артериальная гипертония (91,2 %), ХСН была у 80% больных (в 63,2 % с сохранной фракцией выброса), ИБС отмечалась у 59%. Практически у половины больных отмечалось наличие ХБП 3 и более стадии, каждый третий пациент имел СД. Признаки старческой астении, оцененной с помощью шкалы FRAIL, отмечены у 51,2% больных.

Таблица 2. — Клиническая характеристика больных, включенных в исследование (n=205).

Показатель	Значение
Мужчины/женщины, n (%)	95/110 (46,5/53,5)
Возраст, лет, Med [ИКР 25%; 75%]	79 [73; 82]
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , Med [ИКР 25%; 75%]	28 [25, 32]
Артериальная гипертония, n (%)	187 (91,2)
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	112 (54,6)
ХСН, n (%)	163 (79,5)
• ХСН без снижения ФВ, n (%)	126 (61,5)
• ХСН со снижением ФВ, n (%)	37 (18,1)
Ишемический инсульт/транзиторная ишемическая атака/системные эмболии в анамнезе, n (%)	25 (12,2)
Периферический атеросклероз*, n (%)	138 (67,3)
Сахарный диабет, n (%)	71 (34,6)
Сумма баллов по шкале СА <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc, Med [ИКР 25%; 75%]	5,0 [5,0; 6,0]
Сумма баллов по шкале СА <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc более 5, n (%)	88 (42,9)
Клиренс креатинина по формуле Кокрофта-Голта < 60 мл/мин, n (%)	96 (46,8)
Сумма баллов по шкале HAS-BLED, Med [ИКР 25%; 75%]	3,0 [2,0; 3,0]
Сумма баллов по шкале ORBIT, Med [ИКР 25%; 75%]	2,0 [1,0; 4,0]
Сумма баллов по шкале ATRIA, Med [ИКР 25%; 75%]	3,0 [3,0; 6,0]
Индекс коморбидности Charlson, Med [ИКР 25%; 75%]	8,0 [6,0; 9,0]
Пациенты, имевшие признаки старческой астении по шкале FRAIL, n (%)	105 (51,2)
Признаки анемии по критериям ВОЗ перед ТИАК**, n (%)	84 (41)
Назначение многокомпонентной антитромботической терапии, n (%)	48 (23,4)
Применяемый ПОАК после выписки после успешной ТИАК	
• ривароксабан, n (%)	100 (48,8)
• апиксабан, n (%)	88 (42,9)
• дабигатран, n (%)	17 (8,3)
Назначение сниженной дозы ПОАК, n (%)	72 (35,1)

*Примечание: Med – медиана, ИКР – интерквартильный размах, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ФВ – фракция выброса, ИМТ – индекс массы тела, ПОАК – прямой оральные антикоагулянты, ТИАК – транскатетерная имплантация аортального клапана.*

*\*Степень атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий ≥50%; перемежающаяся хромота, подтвержденная данными дуплексного*

сканирования (стенозирование артерий нижних конечностей  $\geq 50\%$ ) или Лодыжечно-плечевой индекс  $< 0,9$ , процедура реваскуляризации в любом периферическом сосудистом бассейне.

**\*\*** Уровень гемоглобина  $< 130$  г/л или содержание гематокрита  $< 39\%$  для мужчин и уровень гемоглобина  $< 120$  г/л или содержание гематокрита  $< 36\%$  для женщин.

Данные опубликованы в статье Староверова А.И. Факторы, определяющие неблагоприятный прогноз у больных фибрилляцией предсердий после успешной транскатетерной имплантации аортального клапана / А.И. Староверова, Е.С. Кропачева, Е.П. Панченко, А.Е. Комлев, Т.Э. Имаев // Кардиологический вестник. 2022. — Т. 17. — №4. — С. 46— 54.

## **2.5 Специальные методы исследования**

### **2.5.1 Транскатетерные методы лечения стеноза аортального клапана**

Плановые операции ТИАК в отделе гибридных методов лечения сердечно-сосудистых заболеваний атеротромбоза ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» (руководитель д.м.н. Т.Э. Имаев).

Во время проведения операции осуществлялось внутривенное введение нефракционированного гепарина из расчета 70 ЕД на кг массы тела (но не более 5000 ЕД) под контролем активированного времени свертывания.

После выполнения ТИАК, для каждого больного был сформирован протокол с полным описанием проведенной операции.

Протокол проведения ТИАК включает в себя: осуществление пункционного доступа к общей правой и левой бедренным артериям, выполнение диагностической аортографии, заведение жесткого проводника через аортальный клапан в левый желудочек, баллонирование аортального клапана, имплантацию биологического протеза, контрольную аортографию, удаление проводников, катетеров, интродьюсеров, выполнение гемостаза.

Закрытие пункционных отверстий правой общей бедренной артерии проводилось с помощью хирургического ушивания либо при помощи устройства для механического ушивания Perclose ProGlide (рисунки 2 и 3).

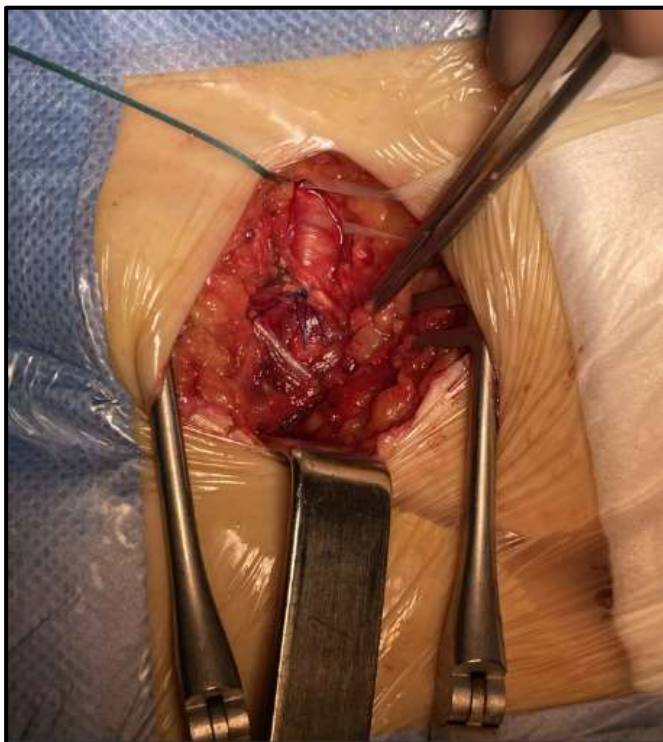


Рисунок 2. — Хирургическое ушивание пункционного отверстия бедренного артериального доступа.

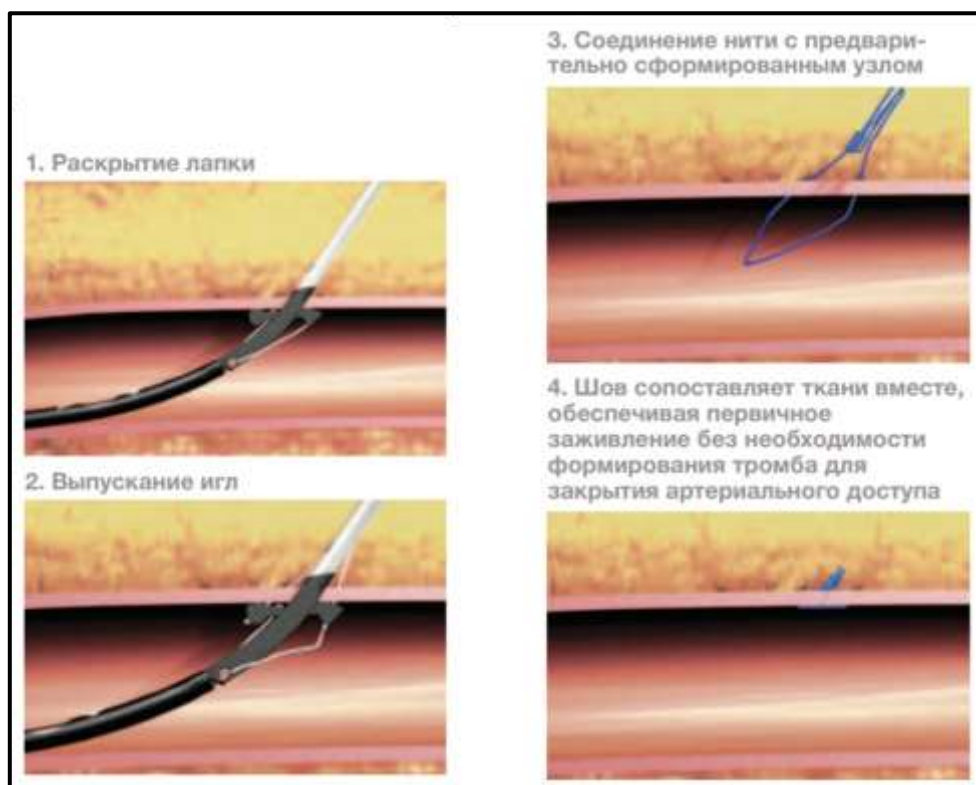


Рисунок 3. — Закрытие пункционного отверстия бедренного артериального доступа при помощи устройства для механического ушивания Perclose ProGlide.

## **2.5.2 Лабораторные методы исследования**

Непосредственно перед проведением операции ТИАК у пациентов в проспективной группе (n=94) были взяты образцы венозной крови с целью определения остаточных концентраций ПОАК перед операцией. У 88 пациентов были взяты образцы крови для определения компонентов системы гемостаза, таких как Д-димер, фибриноген, фактор фон Виллебранда, а также ферментов, связанных с деградацией компонентов экстрацеллюлярного матрикса - матричных металлопротеиназ (ММП-2, ММП-9).

Исследование показателей системы гемостаза, коагулограммы, расчёт концентрации ПОАК, а также определение уровней ММП-2 и ММП-9 было выполнено в отделе клинических проблем атеротромбоза ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» д.б.н., профессором Добровольским А.Б., к.м.н. Титаевой Е.В.

## **2.5.3 Исследование концентрации ПОАК (антиХа активности)**

Уровень антиХа-активности среди образцов плазмы крови пациентов, принимавших апиксабан/ривароксабана, был выполнен с помощью анализатора STA-compact с применением набора реактивов Liquid anti-Ха, Multi Пер Calibrator. Способ определения антиХа-активности заключается в смешивании исследуемой плазмы с раствором хромогенного субстрата, инкубации смеси при 37 °С для выравнивания температуры, и далее добавлении прогретого раствора фактораХа. Исходя из скорости расщепления хромогенного субстрата определяется остаточная активность фактораХа.

Определение остаточной концентрации в плазме дабигатрана проводили с помощью теста разбавленное тромбиновое время с использованием набора реактивов TECHNOCLOT DTI, для калибровки использовали Technoview Dabigatran CAL производства Technoclone Австрия.

## **2.5.4 Исследование уровня Д-димера**

Д-димер определяли методом иммуноферментного анализа с применением набора реактивов «Asserachrom D-Di». Диапазон калибровки: 50 – 2000 нг/мл.



### **2.5.5 Исследование уровня фибриногена**

Фибриноген определяли методом определения по Клаусу. То есть определение содержания фибриногена по скорости образования сгустка при добавлении избытка тромбина к разведенной плазме на автоматическом коагулометре ACL-9000 фирмы Instrumentation Laboratory.

### **2.5.6 Исследование уровня ММП-2, ММП-9.**

ММП-2 определяли иммуноферментным методом с использованием системы R&D System Quantikine ELISA. Диапазон калибровки ММП-2 с учетом разведения: 20-2000 нг/мл.

ММП-9 определяли иммуноферментным методом с использованием системы ELISA CLOUD-CLONE Enzyme-Linked Immunosorbent Assay Kit. Диапазон калибровки ММП-9 с учетом разведения: 10-1000 нг/мл.

### **2.5.7 Исследование уровня фактора фон Виллебранда.**

VWF определяли иммунотурбидиметрическим методом с использованием реактивов Liatest vWF (Stago).

## **2.6 Статистическая обработка результатов**

Статистическую обработку полученных в ходе исследования результатов проводили с помощью статистического пакета программы Statistica 10.0, MedCalc 10,0 и GraphPad Prism 8,0.

С целью оценки непараметрических количественных признаков приведены медиана и интерквартильный размах. Для оценки достоверности межгрупповых различий использованы критерий  $\chi^2$ , критерий Стьюдента и критерий Манна-Уитни. Для оценки связи между переменными был выполнен корреляционный анализ Спирмена.

С помощью ROC-анализа (тест Хэнли-Макнила) были определены оптимальные значения, которые предсказывали развитие конечных точек. Отрезное значение исследуемого параметра определяли исходя из максимальной специфичности и чувствительности.

Построение кривых выживаемости выполнено с помощью метода Капλαν-Мейера; для их сравнения использовали логарифмический ранговый критерий.

Для выявления параметров, ассоциированных с развитием конечных точек, использовали модели бинарной логистической регрессии. Для них приведены отношения шансов (ОШ) и их 95%ые доверительные интервалы (ДИ).

Для определения прогностической значимости показателей и выявления предикторов развития конечных точек использовали модели множественной регрессии.

Для построения модели выживаемости и выявления предикторов применяли регрессионную модель пропорциональных рисков Кокса. При построении модели применяли прямой метод пошагового включения переменных (Forward). В качестве выходного параметра модель возвращала значение отношения рисков (ОР) и его 95%-ый ДИ.

Статистически значимыми признавали значения  $p < 0,05$ .

### 3 ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ

#### 3.1 Госпитальный период наблюдения.

##### 3.1.1 Геморрагические осложнения

Медиана периода госпитализации составила 12 дней. В период госпитализации у 24 из 205 больных развились геморрагические осложнения, что составило 11,7%. Клинически значимые кровотечения у 12 больных (5,9%), большие – у 11 (5,4%), 1 фатальный геморрагический инсульт (0,5%). Частота и структура кровотечений в период госпитализации представлена на рисунке 4. Наиболее частой локализацией кровотечений было место операционного доступа - бедренные артерии n=16 (66,7 %).

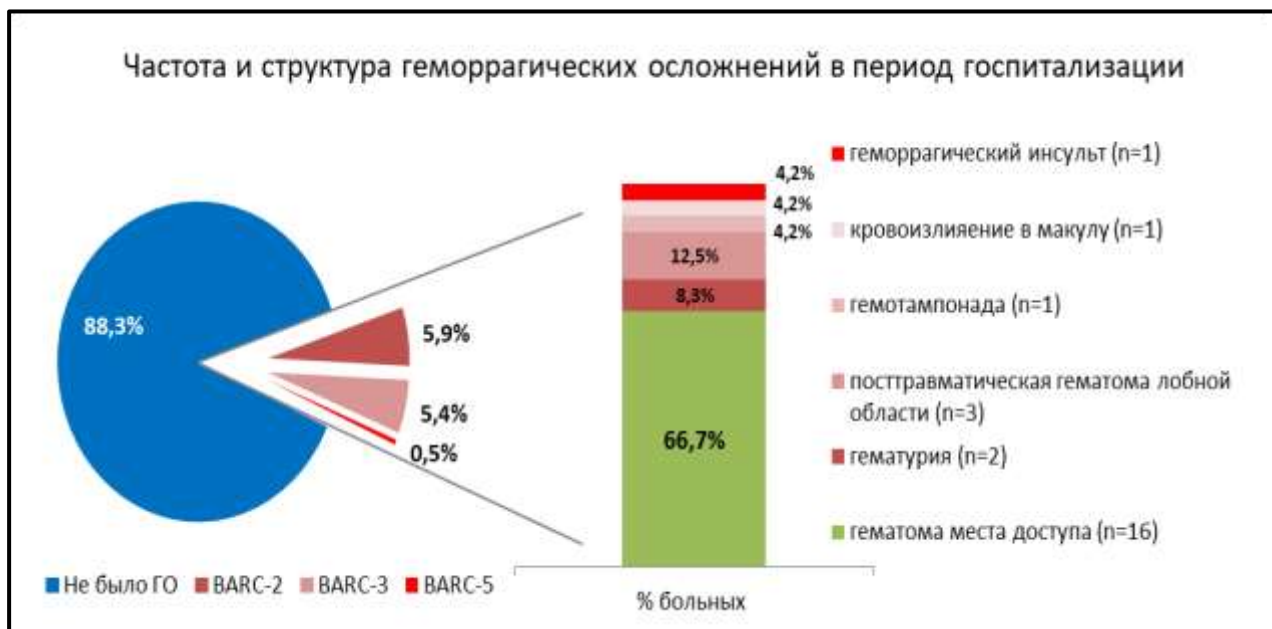


Рисунок 4. — Частота и структура развития больших и клинически значимых кровотечений в период госпитализации.

Данные опубликованы в статье. Миронова А.И. Предикторы развития геморрагических осложнений в период госпитализации у больных фибрилляцией предсердий, подвергнутых транскатетерной имплантации аортального клапана / А.И. Миронова, Е.С. Кропачева, А.Е. Комлев, Т.Э. Имаев, Е.П. Панченко // Кардиологический вестник. — 2022. — Т. 17. — №2. — С. 65—72.

## **Факторы, связанные с развитием больших и клинически-значимых кровотечений в период госпитализации у больных, подвергнутых ТИАК**

При анализе подгруппы больных, перенесших ГО было выявлено, что по возрасту данная группа не отличалась от пациентов, не имевших кровотечений (таблица 3). Среди пациентов с кровотечениями было достоверно больше женщин - 83,3% против 49,7% ( $p=0,0020$ ). Частота основных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, как при отдельном анализе, так и при оценке в виде суммы баллов по шкале  $CHA_2DS_2-VASc$  была сопоставима в обеих подгруппах. Среди анализируемых параметров оценки функции почек при поступлении (креатинин крови, клиренс креатинина по формуле Кокрофта-Голта, степень протеинурии) достоверных изменений выявлено не было.

При анализе подгрупп достоверной разницы в частоте назначения многокомпонентной терапии в связи с ее потребностью, обусловленной проведением ЧКВ, не было. Стоит отметить, что несмотря на отсутствие достоверных различий, частота применения МАТ в подгруппе больных, у которых развились большие и клинически значимые кровотечения, была почти в два раза больше (42,9% против 23,3%,  $p=0,4526$ ). Анализ антитромботической терапии показал, что процент рутинного применения терапии «моста» был два раза выше среди больных, перенесших большое/клинически-значимое кровотечение в период госпитализации (64,3% против 33,7%,  $p=0,0348$ ) [135].

Ещё одним фактором, ассоциированным с развитием ГО в период госпитализации, было наличие признаков старческой астении, распространённость которой была почти в два раза выше среди больных, переживших ГО (79,2% против 47,5%,  $p=0,0042$ ).

Мы сравнили пациентов, которым было выполнено закрытие пункционного отверстия артериального бедренного доступа с помощью специального устройства Perclose ProGlide с пациентами, которым было выполнено хирургическое ушивание. Несмотря на увеличение частоты применения ушивающего устройства Perclose ProGlide с 3,7% в период ретроспективного наблюдения (2018-2020 гг) до 25,3% в период проспективного наблюдения (2020-

2022 гг) снижения частоты больших и клинически значимых периоперационных кровотечений в исследуемых группах пациентов не произошло, соответственно 16,7% и 11,1%  $p=0,505$ ).

Таблица 3. — Клиническая характеристика больных, перенесших геморрагические осложнения и переживших период госпитализации без кровотечений.

Параметр	Были BARC 2-5 ГО в период госпитализации( n=24)	Не было ГО в период госпитализации (n=181)	p
Возраст лет, Med [ИКР]	78,5 [73; 82,75]	79 [73,25; 83]	0,1101
Женский пол, n (%)	20 (83,3)	90 (49,7)	0,0020
Артериальная гипертензия, n (%)	23 (95,8)	164 (90,6)	0,7013
Анамнез ИБС, n (%)	16 (66,6)	96 (53,0)	0,2759
Анамнез ЧКВ, n (%)	8 (33,3)	66 (36,5)	0,8249
Инсульт в анамнезе, n (%)	2 (8,3)	23 (12,7)	0,7453
Симптомы ХСН при поступлении, n (%)	20 (83,3)	143 (79,1)	0,7904
ХСН со сниженной ФВ, n (%)	5 (20,8)	32 (17,7)	0,7774
Сахарный диабет, n (%)	7 (29,2)	64 (35,4)	0,6515
Сумма баллов по шкале CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc, Med [ИКР]	6 [5,25; 6]	5 [5; 6]	0,1370
Индекс коморбидности Charlson, Med [ИКР]	8 [6,25; 9]	7,8 [5,9; 9]	0,3781
Уровень креатинина до ТИАК (мкмоль/л), Med [ИКР]	87,65 [73,1; 104,95]	87,65 [72,7; 104,5]	0,2869
Снижение КЛКр менее 60 мл/мин по формуле Кокрофта-Голта, n (%)	15 (62,5)	81 (42,8)	0,1282
Признаки старческой астении по шкале FRAIL, n (%)	19 (79,2)	86 (47,5)	0,0042
Уровень гемоглобина при поступлении (г/л), Med [ИКР]	12,68 [11,6; 14]	12,66 [11; 14]	0,3651
Признаки анемии по критериям ВОЗ при поступлении*, n (%)	13 (54,2,6)	71 (39,2,4)	0,1880
Рутинное применение терапии «моста»**, n (%)	10 (64,3)	37 (33,7)	0,0348
Назначение многокомпонентной антитромботической терапии, n (%)	7 (42,9)	41 (23,3)	0,4526
Применение ушивающего устройства Perclose ProGlide, n	4 (16,7)	20 (11,1)	0,5052

(%)			
-----	--	--	--

*Примечание: Med – медиана, ИКР – интерквартильный размах, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ФВ – фракция выброса, ИМТ – индекс массы тела, ПОАК – прямой оральные антикоагулянты, ИБС – ишемическая болезнь сердца (атеросклероз коронарных артерий, хроническая ишемическая болезнь сердца, острый коронарный синдром в анамнезе), ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, КлКр – клиренс креатинина, ТИАК – транскатетерная имплантация аортального клапана.*

*\* Уровень гемоглобина < 130 г/л или содержание гематокрита < 39% для мужчин и уровень гемоглобина < 120 г/л или содержание гематокрита < 36% для женщин*

*\*\*Терапия моста – это назначение низкомолекулярного гепарина на время отмены перорального антикоагулянта*

*Данные опубликованы в статье. Миронова А.И. Предикторы развития геморрагических осложнений в период госпитализации у больных фибрилляцией предсердий, подвергнутых транскатетерной имплантации аортального клапана / А.И. Миронова, Е.С. Кропачева, А.Е. Комлев, Т.Э. Имаев, Е.П. Панченко // Кардиологический вестник. – 2022. – Т. 17. – №2. – С. 65–72.*

### **3.1.2 Сравнение прогностической значимости различных шкал риска кровотечений.**

Учитывая актуальность поиска оптимальной шкалы оценки риска кровотечений нами оценена прогностическая значимость трех валидированных шкал оценки риска HASBLED, ATRIA и ORBIT в отношении риска развития госпитальных кровотечений. При оценке всей когорты больных (n=205) медиана суммы баллов по шкале HAS-BLED составила 3,0; [2,0; 3,0], по шкале ATRIA 3,0; [3,0; 6,0] и по шкале ORBIT 2,0; [1,0; 4,0]. Учитывая, что в соответствии с критериями данных шкал не менее половины больных относились к категории высокого риска кровотечений для поиска оптимального отрезного значения проведен ROC-анализ.

По данным ROC-анализа шкала HAS-BLED не показала своей значимости в отношении риска кровотечений у наших больных. С развитием BARC 2-5 кровотечений были связаны шкалы ATRIA и ORBIT с отрезными значениями следующие  $> 4$  и  $> 3$  соответственно. При этом сравнение ROC – кривых не показало преимущества какой-либо из шкал (рисунок 5).

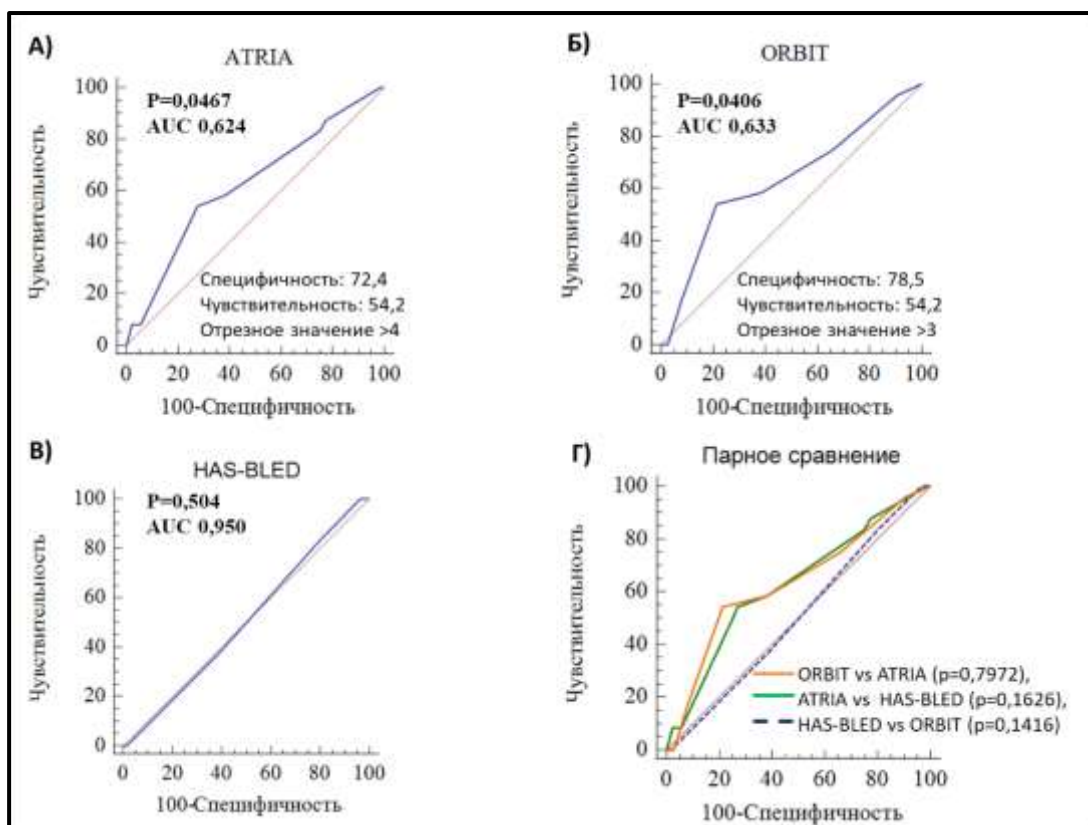


Рисунок 5. — Диагностическая значимость шкал оценки риска кровотечений в отношении BARC 2-5 кровотечений. А) ATRIA. Б) ORBIT В) HAS-BLED. Г) Результаты парного сравнения.

Таким образом, по нашим данным шкалы ATRIA и ORBIT можно использовать для оценки риска кровотечений у больных ФП, подвергнутых ТИАК. Определены величины сумм баллов, ассоциированные с риском больших и клинически-значимых кровотечений, составляющие для шкал ATRIA и ORBIT соответственно более 4, более 3 баллов.

### 3.1.3 Предикторы геморрагических осложнений в период госпитализации у больных ФП, подвергнутых ТИАК

С целью поиска предикторов развития геморрагических осложнений в период госпитализации у больных ФП, подвергнутых ТИАК, параметры, значения которых по данным однофакторного анализа оказались менее 0,2, были включены в процедуру логистической регрессии. По результатам логистического регрессионного анализа предикторами развития больших/ клинически-значимых кровотечений (BARC 2-5) во время госпитализации оказались женский пол, рутинное применение «терапии моста» и наличие признаков старческой астении по шкале FRAIL. (таблица 4)

Таблица 4. — Предикторы развития больших и клинически значимых кровотечений в период госпитализации.

Параметр	Отношение шансов	95% ДИ	p
Женский пол	6,5612	1,5152 - 28,4118	0,0119
Признаки старческой астении по шкале FRAIL	4,2238	1,3301 - 13,4131	0,0145
Рутинное применение терапии «моста»*	3,2479	1,1552 - 9,1317	0,0255

*\*Терапия моста – это назначение низкомолекулярного гепарина на время отмены перорального антикоагулянта*

*Примечание: ДИ – доверительный интервал*

Показатели, подтвердившие свою значимость в отношении развития BARC 2-5 кровотечений в период госпитализации по данным многофакторного регрессионного анализа, а также следующие суммы баллов по шкале ATRIA > 4, по шкале ORBIT > 3 были включены в модель пропорциональных рисков Кокса.

Независимыми предикторами BARC 2-5 кровотечений в период госпитализации оказались: применение терапии «моста» (ОР 2,1; [95%ДИ] 1,05-5,50; p=0,0374), сумма баллов по шкале ORBIT > 3 (ОР 2,4; [95%ДИ] 1,06-5,53; p=0,0354), женский пол (ОР 3,64; [95% ДИ] 1,24-10,72; p=0,0179), признаки старческой астении по шкале FRAIL (ОР 3,01; [95% ДИ] 1,10-8,29; p=0,0326),



рисунок 6. Предсказательная значимость для модели многофакторного риска: коэффициент  $\chi^2=25,25$ ;  $p = < 0,0001$ .

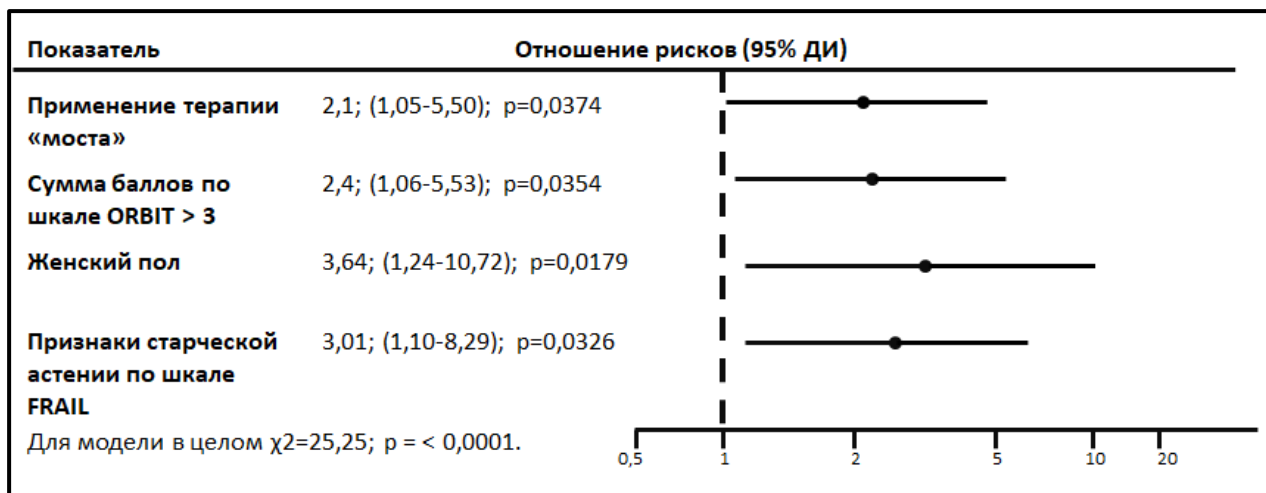


Рисунок 6. — Показатели, независимо связанные с развитием BARC 2-5 кровотечений в период госпитализации у больных ФП, перенесших ТИАК (модель пропорциональных рисков Кокса).

### 3.1.4 Шкала оценки риска госпитальных кровотечений у больных фибрилляцией предсердий, подвергнутых транскатетерной имплантации аортального клапана

С целью разработки шкалы оценки риска периоперационных кровотечений на основании собственных данных, проведен анализ немодифицируемых клинических факторов. В связи с этим в модель не вошли два показателя, показавшие ранее свою высокую предсказательную значимость – терапия моста (как абсолютно модифицируемый фактор риска) и баллы по шкале ORBIT (как значение уже имеющейся, валидированной шкалы).

Таким образом, в модель вошли такие параметры, значения которых по данным однофакторного анализа оказались менее 0,2 (анемия, ХБП, астения, женский пол).

Независимыми предикторами BARC 2-5 кровотечений в период госпитализации оказались: признаки анемии по критериям ВОЗ при поступлении, наличие признаков старческой астении по шкале FRAIL, женский пол. На

основании данных логистической регрессии нами была создана шкала расчета риска госпитальных кровотечений (таблица 5).

Таблица 5. — Шкала оценки риска госпитальных кровотечений.

Фактор	Присвоенный балл	ОШ [95% ДИ]	p
Женский пол	4,5	4,42 [1,4143 – 13,7980]	0,0106
Признаки старческой астении по шкале FRAIL	3	3,19 [1,0980 – 9,2911]	0,0330
Анемия по критериям ВОЗ при поступлении*	2,5	2,48 [0,9848 – 6,2437]	0,0539

*Примечание: ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал, ВОЗ – всемирная организация здравоохранения*

*\* Уровень гемоглобина < 130 г/л или содержание гематокрита < 39% для мужчин и уровень гемоглобина < 120 г/л или содержание гематокрита < 36% для женщин*

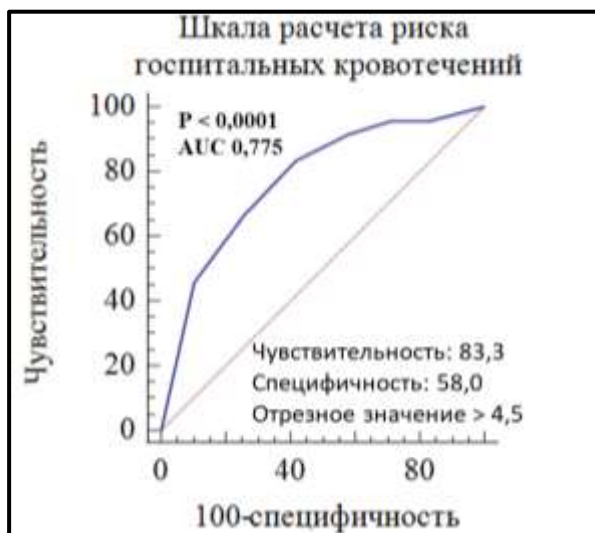


Рисунок 7. — Диагностическая значимость шкалы расчета риска госпитальных кровотечений у больных фибрилляцией предсердий, подвергнутых транскатетерной имплантации аортального клапана.

Сумма баллов по данной шкале у больных ФП, подвергнутых ТИАК, превышающая 4,5 относит пациентов ФП, подвергнутых ТИАК к пациентам высокого риска госпитальных кровотечений (рисунок 7).

При однофакторном анализе частота развития BARC 2-5 кровотечений среди пациентов, имевшие высокий риск по данной шкале была значительно выше, чем среди больных имевших низкий риск кровотечений (26,3% против 3,1%  $p < 0,0001$ ) (рисунок 8). Эти данные были подтверждены результатами логистической регрессии: сумма баллов по шкале оценки риска госпитальных кровотечений более 4,5 повышала риск развития ГО почти в 7 раз (ОШ 6,91, [95% ДИ] 2,27-21,03,  $p = 0,0007$ ).

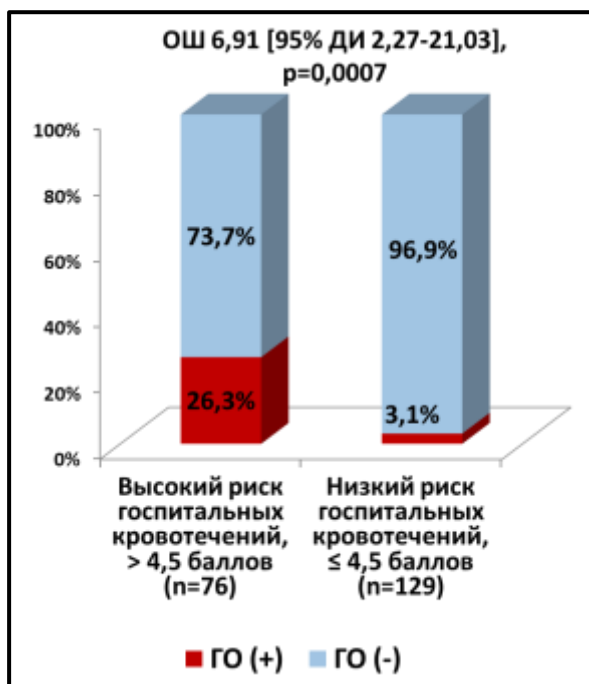


Рисунок 8. — Частота развития BARC 2-5 кровотечений в зависимости от степени риска по шкале госпитальных кровотечений.

Как видно из рисунка 9, при парном сравнении нашей шкалы (Шкала оценки риска больших и клинически значимых кровотечений в период госпитализации у старых и пожилых больных ФП и СУА, получающих ПОАК, подвергнутых ТИАК) с имеющимися шкалами риска оценки кровотечений, ее предсказательная ценность превзошла известные шкалы.



Рисунок 9. — Диагностическая значимость шкал оценки риска кровотечений в отношении BARC 2-5 кровотечений. Результаты парного сравнения.

### 3.2 Лабораторная оценка действия прямых оральных антикоагулянтов у больных фибрилляцией предсердий, подвергнутых транскатетерной имплантации аортального клапана

У 94 больных, принимавших ПОАК были собраны образцы крови непосредственно перед проведением операции ТИАК для оценки остаточного действия ПОАК. 88 больных (93,6%) принимали ингибиторы Ха фактора (ривароксабан и апиксабан), 5 пациентов (5,3%) принимали прямой ингибитор тромбина (дабигатран) [136]. Медиана времени отмены ПОАК перед ТИАК составила 60 часов [47,5; 72].

Как видно из гистограммы, представленной на рисунке 10, уровень концентраций ПОАК составил от 0,5 нг/мл до 174 нг/мл, медиана составила 9,4 нг/мл [2,9; 23,9]. У каждого пятого пациента (n=18; 19,2%), несмотря на отмену ПОАК перед операцией ТИАК отмечалась концентрация ПОАК более 30 нг/мл. В группу 94 пациентов, у которых была определена остаточная концентрация ПОАК, вошло 10 больных, перенесших BARC 2-5 кровотечения.

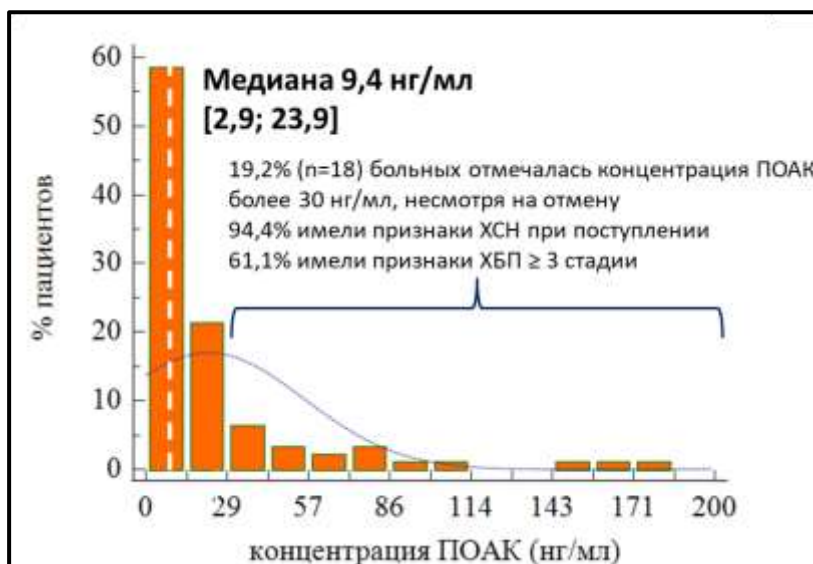


Рисунок 10. — Концентрация ПОАК в образцах крови, взятых непосредственно перед операцией ТИАК.

Данные опубликованы в статье Староверова А.И. *Необходимость определения остаточных концентраций прямых оральных антикоагулянтов у больных фибрилляцией предсердий, подвергнутых транскатетерной имплантации аортального клапана* / А.И. Староверова, Е.С. Кропачева, А.Б. Добровольский, Е.В. Титаева, Е.П. Панченко // *Атеротромбоз. 2023. — Т 13. — №1. — С. 46— 57*

Уровень концентрации ПОАК был обратно связан с длительностью отмены препарата (рисунок 11).



Рисунок 11. — Зависимость остаточных концентраций ПОАК от времени отмены перед операцией ТИАК.

Данные опубликованы в статье Староверова А.И. Необходимость определения остаточных концентраций прямых оральных антикоагулянтов у больных фибрилляцией предсердий, подвергнутых транскатетерной имплантации аортального клапана / А.И. Староверова, Е.С. Кропачева, А.Б. Добровольский, Е.В. Титаева, Е.П. Панченко // *Атеротромбоз*. 2023. — Т 13. — №1. — С. 46— 57

Нам не удалось обнаружить связь между уровнем остаточных концентраций ПОАК и развитием BARC 2-5 кровотечений ( $p=0,2131$ ), а также периоперационным снижением гемоглобина ( $p=0,6102$ ).

Для выявления пациентов, у которых сохранялись субтерапевтические концентрации ПОАК более 30 нг/пл после отмены препарата нами был проведен однофакторный анализ. Фактором, имевшим тенденцию к влиянию на увеличение концентрации ПОАК, показало себя наличие хронической болезни почек 3 и более стадии (таблица 6).

Таблица 6. — Клиническая характеристика больных в зависимости от уровня остаточных концентраций ПОАК после отмены препарата.

Параметр	Концентрация ПОАК более 30 нг/пл (n=18)	Концентрация ПОАК менее 30 нг/пл (n=76)	p
Женский пол, n, %	10 (55,6)	36 (47,4)	0,6034
ИМТ менее 25 кг/м <sup>2</sup> , n, %	5 (27,8)	20 (26,3)	1,0000
ХСН, n, %	17 (94,4)	59 (77,6)	0,1800
ХСН с нормальной ФВ, n, %	14 (77,8)	47 (61,8)	0,2742
ХСН со сниженной ФВ, n, %	3 (16,7)	12 (15,8)	1,000
Сахарный диабет, n, %	7 (38,9)	27 (35,5)	0,6032
Серьезные нарушения функции печени, n, %	4 (22,2)	9 (11,8)	0,2651
ХБП 3 и выше стадии, n, %	11 (61,1)	28 (36,8)	0,0690
Старческая астения по шкале FRAIL, n, %	13 (72,2)	44 (57,9)	0,2972

Примечание: ИМТ – индекс массы тела, ПОАК – прямой оральные антикоагулянт, ХБП – хроническая болезнь почек, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ФВ – фракция выброса

*Данные опубликованы в статье Староверова А.И. Необходимость определения остаточных концентраций прямых оральных антикоагулянтов у больных фибрилляцией предсердий, подвергнутых транскатетерной имплантации аортального клапана / А.И. Староверова, Е.С. Кропачева, А.Б. Добровольский, Е.В. Титаева, Е.П. Панченко // Атеротромбоз. 2023. — Т 13. — №1. — С. 46— 57*

### 3.3 Прогноз в течение 1 года больных фибрилляцией предсердий, перенесших операцию транскатетерной имплантации аортального клапана

Нам удалось осуществить телефонный контакт и выяснить судьбы у 193 из 205 пациентов (94,2%). Медиана периода наблюдения составила 299 дней [209, 595]. Частота развития прогноз-определяющих событий представлена в таблице 7.

Таблица 7. — Частота смерти и неблагоприятных событий у больных ФП, подвергнутых ТИАК, в отдаленном периоде наблюдения.

Неблагоприятное событие	Число (n)	%	Частота событий/100 пациенто-лет
<b>Смерть от всех причин</b>	<b>18</b>	<b>9,3</b>	<b>8,69</b>
<b>Сердечно-сосудистая смерть</b>	<b>10</b>	<b>5,2</b>	<b>4,83</b>
• фатальный ишемический инсульт	3	1,6	1,45
• острая декомпенсация ХСН	7	3,6	3,38
<b>Несердечно-сосудистая смерть</b>	<b>8</b>	<b>4,1</b>	<b>3,86</b>
• фатальные кровотечения	4	2,1	1,93
<b>BARC 2-5 кровотечения</b>	<b>21</b>	<b>10,9</b>	<b>10,13</b>
• BARC 2 (клинически-значимые) кровотечения	9	4,7	4,34
• BARC 3 (большие) кровотечения	8	4,2	3,86
• BARC 5 (фатальные) кровотечения	4	2,1	1,93
<b>Тромбоэмболические осложнения</b>	<b>11</b>	<b>5,7</b>	<b>5,31</b>
• Нефатальный ишемический инсульт	8	4,1	3,86
• Фатальный ишемический инсульт	3	1,6	1,45
• Венозные тромбоэмболические осложнения	0	0	0
• Острый коронарный синдром	0	0	0
• Тромбоз периферических артерий	0	0	0
<b>Все прогноз определяющие события – сумма всех неблагоприятных событий (смерть от всех причин + нефатальные тромботические осложнения + BARC 2-5 кровотечения)</b>	<b>43</b>	<b>21,2</b>	<b>19,78</b>

*Примечание: ХСН – хроническая сердечная недостаточность,*

*Данные опубликованы в статье Староверова А.И. Факторы, определяющие неблагоприятный прогноз у больных фибрилляцией предсердий после успешной транскатетерной имплантации аортального клапана / А.И. Староверова, Е.С. Кропачева, Е.П. Панченко, А.Е. Комлев, Т.Э. Имаев // Кардиологический вестник. 2022. — Т. 17. — №4. — С. 46— 54.*



### 3.3.1 Тромботические осложнения при длительном наблюдении

Всего за период наблюдения было зарегистрировано 11 тромбоэмболических события, из них 3 фатальных и 8 нефатальных ИИ. Частота ТО составила 5,7% или 5,3 на 100 пац-лет.

По данным однофакторного анализа возраст, пол и «традиционные» сердечно-сосудистые факторы риска не различались у больных перенесших ТО в отдаленном периоде, и переживших его без развития ТО (таблица 8). Показателем, ассоциированным с развитием тромбоэмболических осложнений показали себя наличие хронической болезни почек 3 и более стадии ( $p=0,0287$ ) и сахарного диабет ( $p=0,0380$ ).

Таблица 8. — Клиническая характеристика больных, перенесших ТО и переживших период отдаленного наблюдения без них.

Параметр	Больные, перенесшие в отдаленном периоде наблюдения ТО, n=11	Больные, пережившие отдаленный период наблюдения без развития ТО, n=182	p
Возраст лет, Med [ИКР]	78,5 [73; 82,75]	79 [73,25; 83]	0,6264
Женский пол, n (%)	8 (72,7)	94 (51,7)	0,2216
Артериальная гипертония, n (%)	11 (100)	165 (90,7)	0,6030
Анамнез ИБС, n (%)	7 (63,6)	103 (56,6)	0,7602
Анамнез ЧКВ, n (%)	7 (63,6)	65 (35,7)	0,1042
Инсульт в анамнезе, n (%)	2 (18,2)	21 (11,5)	0,6238
Симптомы ХСН при поступлении, n (%)	10 (91,9)	128 (78)	0,4627
Периферический артеросклероз, n (%)	10 (91,9)	128 (78)	0,1839
Сахарный диабет, n (%)	5 (45,5)	61 (33,5)	0,0380
Сумма баллов по шкале CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc, Med [ИКР]	6 [5,25; 6]	5 [5; 6]	0,1529
Индекс коморбидности Charlson, Med [ИКР]	8 [6,5; 9]	7,5 [6; 9]	0,2118
Снижение функции почек менее 60 мл/мин по формуле Кокрофта-Голта, n (%)	9 (81,8)	85 (46,7)	0,0297
Признаки старческой астении по шкале FRAIL, n (%)	8 (72,7)	96 (52,8)	0,2290

Примечание: Med – медиана, ИКР – интерквартильный размах, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ФВ – фракция выброса, ИБС – ишемическая болезнь сердца (атеросклероз коронарных артерий, хроническая ишемическая болезнь сердца, острый коронарный синдром в анамнезе), ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, ТО – тромбоэмболическое осложнение

Данные опубликованы в статье Староверова А.И. Факторы, определяющие неблагоприятный прогноз у больных фибрилляцией предсердий после успешной транскатетерной имплантации аортального клапана / А.И. Староверова, Е.С. Кропачева, Е.П. Панченко, А.Е. Комлев, Т.Э. Имаев // Кардиологический вестник. 2022. – Т. 17. – №4. – С. 46– 54.

Построение кривых выживаемости Каплана-Мейера (рисунок 12) показало, что доля пациентов, переживших период наблюдения без развития ТО была достоверно ниже среди больных, страдавших ХБП 3 и более стадии (0,812 против 0,966 критерий log-rank  $p=0,0252$ ), наличие сахарного диабета не подтвердило свою значимость (0,826 против 0,922 критерий log-rank  $p=0,3833$ ).

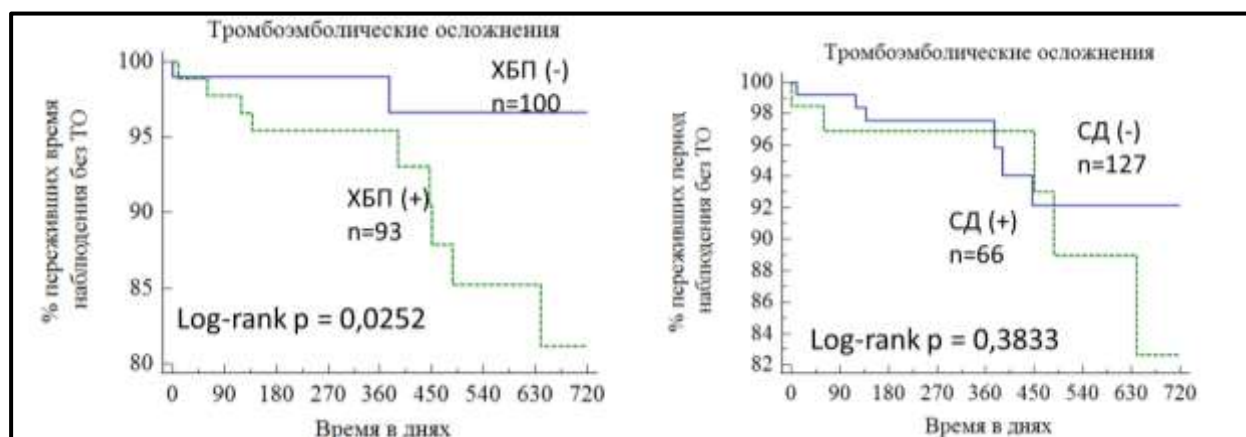


Рисунок 12. — Доля больных, переживших период наблюдения без тромботических осложнений в зависимости от хронической болезни почек и сахарного диабета. Кривые Каплана-Мейера.

По данным логистического регрессионного анализа шанс развития ТО повышался в 5,4 раз при наличии ХБП 3 и более стадии (ОШ=5,41, [95%ДИ] 1,13–25,91,  $p=0,0348$ ).

Наличие ХБП 3 и более стадии являлась предиктором ТО в отдаленный период наблюдения.

### 3.3.2 Геморрагические осложнения при длительном наблюдении

За время наблюдения у 21 больного развились BARC 2-5 кровотечения, что составило 10,9% или 10,13 на 100 пац/лет.

Частота и структура ГО представлены на рисунке 13. Обращало на себя внимание, что в структуре кровотечений наиболее частыми локализация были носовые кровотечения и внутричерепные, на долю ЖКК пришлось только каждое пятое кровотечение [137].

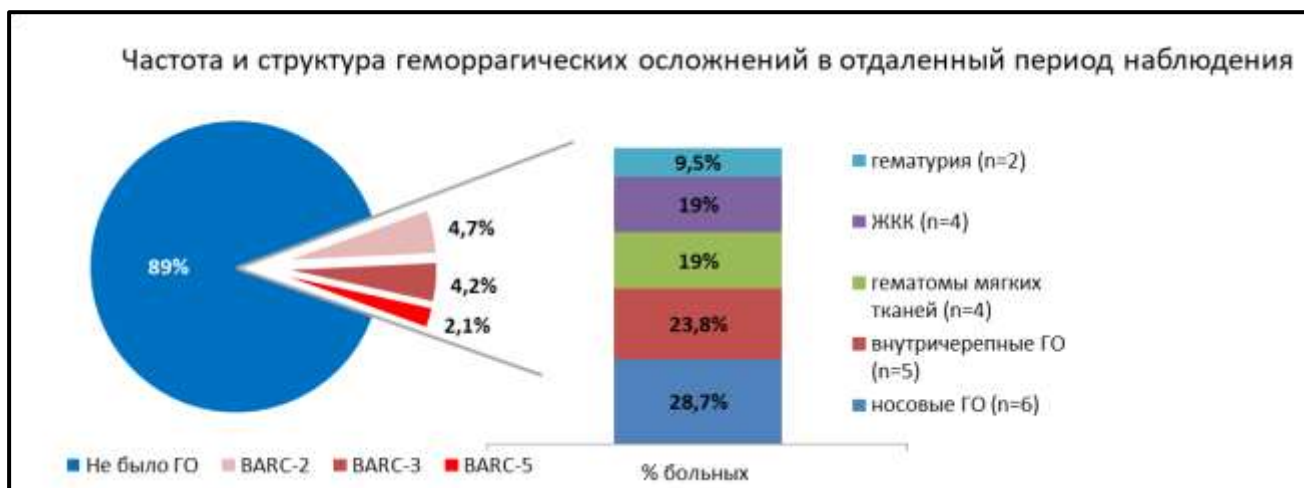


Рисунок 13. — Частота и структура BARC 2-5 кровотечений в отдаленный период наблюдения у больных фибрилляцией предсердий, перенесших транскатетерную имплантацию аортального клапана.

По данным однофакторного анализа возраст, пол и «традиционные» сердечно-сосудистые факторы риска не различались у больных перенесших BARC 2-5 кровотечения в отдаленном периоде, и переживших его без развития ГО (таблица 9). Единственным показателем, ассоциированным с развитием больших и клинически значимых кровотечений показало себя назначение многокомпонентной антитромботической терапии после выписки (47,6% против 22,1%  $p=0,0160$ ).

Таблица 9. — Клиническая характеристика больных, перенесших геморрагические осложнения и переживших период отдаленного наблюдения без кровотечений.

Параметр	Больные, перенесшие в отдаленном периоде наблюдения BARC 2-5 ГО, n=21	Больные, пережившие отдаленный период наблюдения без развития кровотечений, n=172	p
Возраст лет, Med [ИКР]	78,5 [73; 82,75]	79 [73,25; 83]	0,7291
Женский пол, n (%)	8 (38,1)	94 (54,7)	0,1706
Артериальная гипертензия, n (%)	18 (85,7)	158 (91,9)	0,7215
Анамнез ИБС, n (%)	13 (61,9)	97 (56,4)	0,8160
Анамнез ЧКВ, n (%)	10 (47,6)	62 (36,1)	0,3427
Инсульт в анамнезе, n (%)	3 (14,3)	20 (11,6)	0,7215
Симптомы ХСН при поступлении, n (%)	17 (81)	135 (78,5)	1,000
Сахарный диабет, n (%)	6 (28,6)	60 (34,9)	0,6515
Сумма баллов по шкале CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc, медиана [ИКР]	6 [5,25; 6]	5 [5; 6]	0,2122
Сумма баллов по шкале ATRIA, Med [ИКР]	3,25 [3,25; 6]	3 [3; 6]	0,9683
Сумма баллов ORBIT, Med [ИКР]	2,5 [1,25; 3,8]	3 [1; 4]	0,4248
Сумма баллов по шкале HAS-BLEED, Med [ИКР]	2,75 [2,25; 3]	2,5 [2,5; 3]	0,9899
Индекс коморбидности Charlson, Med [ИКР]	5 [5,25; 6]	5 [5; 6]	0,9487
Снижение функции почек менее 60 мл/мин по формуле Кокрофта-Голта, n (%)	8 (38)	86 (50)	0,3593
Признаки старческой астении по шкале FRAIL, n (%)	12 (51,2)	92 (53,5)	0,8195
Признаки анемии по критериям ВОЗ при поступлении, n (%)	9 (42,8)	73 (42,4)	1,000
Назначение многокомпонентной антитромботической терапии при выписки, n (%)	10 (47,6)	38 (22,1)	0,0160

Примечание: ГО –геморрагические осложнения, Med – медиана, ИКР – интерквартильный размах, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ФВ – фракция выброса, ИБС – ишемическая болезнь сердца (атеросклероз коронарных артерий, хроническая ишемическая болезнь сердца, острый коронарный синдром в анамнезе), ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство

Данные опубликованы в статье Староверова А.И. Факторы, определяющие неблагоприятный прогноз у больных фибрилляцией предсердий после успешной транскатетерной имплантации аортального клапана / А.И. Староверова, Е.С. Кропачева, Е.П. Панченко, А.Е. Комлев, Т.Э. Имаев // Кардиологический вестник. 2022. – Т. 17. – №4. – С. 46– 54.

Также как и в госпитальный период наблюдения, мы оценили прогностическую значимость трех валидированных шкал оценки риска HASBLED, ATRIA и ORBIT в отношении риска развития кровотечений при длительном наблюдении. При оценке всей когорты больных (n=193) медиана суммы баллов по шкале HAS-BLED составила 3,0; [2,0; 3,0], по шкале ATRIA 3,0; [3,0; 6,0] и по шкале ORBIT 2,0; [1,0; 4,0].

Для поиска оптимального отрезного значения шкал оценки риска кровотечений в отношении их прогностической значимости ГО в отделенном периоде был проведен ROC-анализ (рисунок 14).

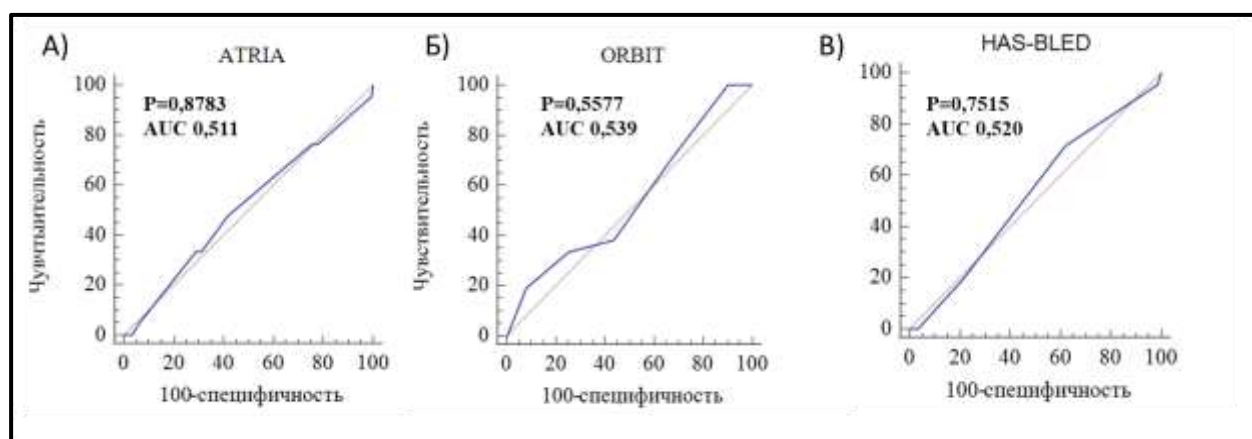


Рисунок 14. — Диагностическая значимость шкал оценки риска кровотечений в отношении BARC 2-5 кровотечений в отдаленный период наблюдения. А) ATRIA. Б) ORBIT В) HAS-BLED.

Таким образом, ни одна из шкал (HAS-BLED, ATRIA и ORBIT) не показала своей значимости в отношении риска кровотечений при длительном наблюдении у данной категории больных.

Построение кривых выживаемости Каплана-Мейера (рисунок 15) показало, что доля пациентов, переживших период наблюдения без развития BARC 2-5 кровотечений, была достоверно ниже среди больных, получавших после выписки многокомпонентную антитромботическую терапию (0,593 против 0,869 критерий log-rank  $p=0,0184$ ).

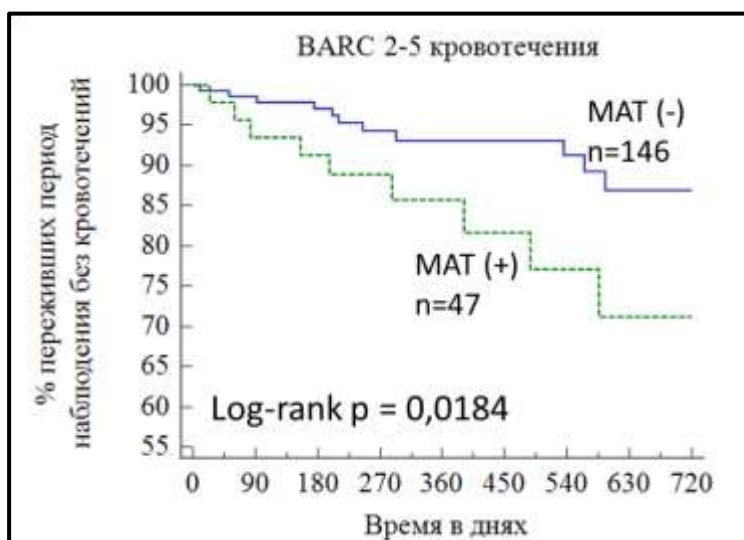


Рисунок 15. — Доля больных, переживших период наблюдения без геморрагических осложнений в зависимости от назначения многокомпонентной антитромботической терапии. Кривые Каплана-Мейера.

По данным логистического регрессионного анализа шанс развития ГО повышался в 3,4 раз при назначении МАТ при выписке (ОШ=3,36, [95%ДИ] 1,31–8,61,  $p=0,00117$ )

Применение МАТ являлось предиктором ГО в отдаленный период наблюдения.

### **3.3.3 Смерть от всех причин при длительном наблюдении**

Всего за время наблюдения умерло 18 пациентов, что составило 8,68 на 100 пац/лет. Частота сердечно-сосудистой смерти составила 55,6% и была близка к смерти от всех причин 44,4%. Стоит отметить, что каждый пятый больной умер от кровотечения.

По данным однофакторного анализа возраст, пол и «традиционные» сердечно-сосудистые факторы риска не различались у умерших и выживших пациентов (таблица 10). Наличие хронической болезни почек 3 и более стадии, признаков астении по шкале FRAIL, а так перенесенное большое или клинически значимое кровотечение в рамках госпитализации для проведения ТИАК были ассоциированным со смертью от всех причин.



Таблица 10. — Клиническая характеристика больных, переживших и не переживших период отделенного наблюдения.

Параметр	Больные, не пережившие отдаленный период наблюдения, n=18	Больные, пережившие отдаленный период наблюдения, n=175	p
Возраст лет, Med [ИКР]	78,5 [73; 82,75]	79 [73,25; 83]	0,2692
Женский пол, n (%)	9 (50)	93 (53,1)	0,8098
Артериальная гипертензия, n (%)	17 (94,2)	160 (91,4)	0,0752
Анамнез ИБС, n (%)	9 (50)	71 (39,9)	0,4556
Анамнез ЧКВ, n (%)	7 (38,9)	50 (28,1)	0,4140
Инсульт в анамнезе, n (%)	4 (22,2)	23 (7,9)	0,0671
Симптомы ХСН при поступлении, n (%)	16 (88,9)	138 (77,5)	0,3720
ХСН со сниженной ФВ, n (%)	6 (33,3)	28 (15,7)	0,0943
Сахарный диабет, n (%)	6 (33,3)	39 (21,9)	0,3755
Сумма баллов по шкале CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc, Med [ИКР]	6 [5,25; 6]	5 [5; 6]	0,6343
Индекс коморбидности Charlson, Med [ИКР]	8 [6,5; 8,5]	7,8 [6; 9]	0,2107
Уровень креатинина до ТИАК (мкмоль/л), Med [ИКР]	87,65 [73,1; 104,95]	87,65 [72,7; 104,5]	0,2869
Снижение КлКр менее 60 мл/мин по формуле Кокрофта-Голта, n (%)	16 (88,9)	82 (43,9)	0,0008
Признаки старческой астении по шкале FRAIL, n (%)	14 (77,8)	59 (33,2)	0,0004
Признаки анемии по критериям ВОЗ при поступлении, n (%)	11 (61,1)	71 (40,3)	0,1305
Перенесенное во время госпитализации для проведения ТИАК VARC 2-3 кровотечение, n (%)	6 (33,3)	18 (10,3)	0,0132
Назначение многокомпонентной антитромботической терапии, n (%)	7 (42,9)	41 (23,3)	0,4526

*Примечание: Med – медиана, ИКР – интерквартильный размах, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ФВ – фракция выброса, ИБС – ишемическая болезнь сердца (атеросклероз коронарных артерий, хроническая ишемическая болезнь сердца, острый коронарный синдром в анамнезе), ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, КлКр – клиренс креатинина*

*Данные опубликованы в статье Староверова А.И. Факторы, определяющие неблагоприятный прогноз у больных фибрилляцией предсердий*



после успешной транскатетерной имплантации аортального клапана / А.И. Староверова, Е.С. Кропачева, Е.П. Панченко, А.Е. Комлев, Т.Э. Имаев // Кардиологический вестник. 2022. — Т. 17. — №4. — С. 46— 54.

Построение кривых выживаемости Каплана-Мейера (рисунок 16) показало, что доля пациентов, переживших период наблюдения была достоверно ниже среди больных, имевших проявления старческой астении (0,719 против 0,983 критерий log-rank  $p=0,0001$ ), а также среди больных с ХБП 3 и более стадии (0,737 против 0,939 критерий log-rank  $p=0,0004$ ).

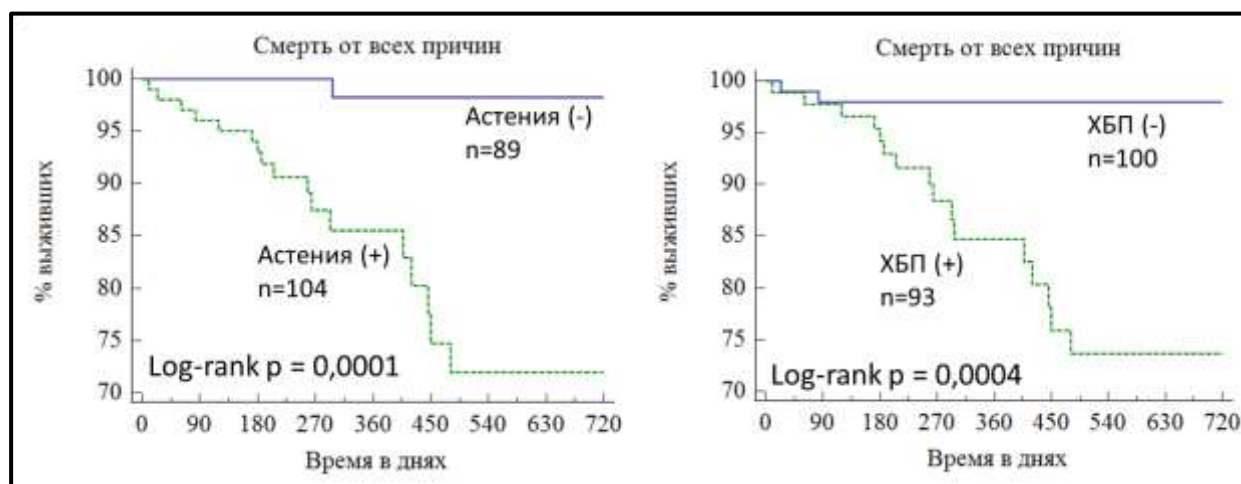


Рисунок 16. — Доля больных, переживших период в зависимости от наличия старческой астении и хронической болезни почек. Кривые Каплана-Мейера.

По данным логистического регрессионного анализа клиническими предикторами смерти от всех причин оказались признаки астении по шкале FRAIL (ОШ= 16,44, [95% ДИ] 2,11—128,33,  $p=0,0076$ ) и наличие ХБП 3 и более стадии (ОШ=9,51, [95%ДИ] 2,07—43,59,  $p=0,0037$ )

Наличие ХБП 3 и более стадии, а также признаком старческой астении являлось предикторами развития смерти от всех причин.

### **3.3.4 Все прогноз-определяющие события (суммарная конечная точка)**

Учитывая значимость развития любого неблагоприятного прогноз-определяющего события у пациентов изучаемой когорты, была проанализирована суммарная конечная точка, объединившая всех 43 события, развившиеся у 41 человека (у двух больных наблюдались ИТО, и кровотечения).

По данным однофакторного анализа возраст, пол и «традиционные» сердечно-сосудистые факторы риска не различались у больных с развитием хотя бы одного прогноз-определяющего события в отдаленном периоде, и переживших его без неблагоприятных событий (таблица 11). Показателями, ассоциированным с развитием прогноз определяющих событий, показали себя: ЧКВ в анамнезе ( $p=0,0290$ ), признаки ХБП 3 и более стадии ( $p=0,0315$ ), а также признаки астении ( $p=0,0131$ ).

Таблица 11. — Клиническая характеристика больных, перенесших любое прогноз-определяющее событие и переживших отдаленный период наблюдения без их развития.

Параметр	Больные, перенесшие в отдаленном периоде наблюдения хотя бы одно прогноз-определяющее событие, n=41	Больные, прожившие отдаленный период наблюдения без развития прогноз-определяющих событий, n=152	p
Возраст лет, Med [ИКР]	78 [73,8; 84]	79,5 [74,5; 83,25]	0,3692
Женский пол, n (%)	19 (46,3)	83 (54,6)	0,3813
Артериальная гипертония, n (%)	37 (90,2)	136 (89,5)	1,000
Анамнез ИБС, n (%)	25 (61)	82 (53,9)	0,4810
Анамнез ЧКВ, n (%)	21 (51,2)	49 (32,2)	0,0290
Инсульт в анамнезе, n (%)	6 (14,6)	17 (11,9)	0,5881
Симптомы ХСН при поступлении, n (%)	35 (85,4)	114 (75)	0,2090
ХСН со сниженной ФВ, n (%)	11 (26,8)	23 (15,1)	0,1046
Сахарный диабет, n (%)	14 (34,1)	52 (34,2)	1,0000
Сумма баллов по шкале CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc, Med [ИКР]	6 [5,5; 6]	5,75 [5,5; 6]	0,3456
Индекс коморбидности Charlson, Med [ИКР]	7,25 [6,5; 9]	8 [5,9; 9]	0,4879
Снижение КлКр менее 60 мл/мин по формуле Кокрофта-Голта, n (%)	26 (63,4%)	67 (44,1%)	0,0315
Признаки старческой астении по шкале FRAIL, n (%)	29 (70,7%)	73 (48,0%)	0,0131
Признаки анемии по критериям ВОЗ при поступлении, n (%)	19 (46,3)	61 (40,1)	0,4810
Сумма баллов по HASBLED, Med [ИКР]	3,5 [2,0; 3,0]	3 [2,5; 3,0]	0,9876
Сумма баллов по шкале ORBIT, Med [ИКР]	2,0 [2,0; 5,0]	2,0 [1,0; 4,0]	0,2098
Сумма баллов по шкале ATRIA, Med [ИКР]	3,5 [2,5; 6,0]	3,0 [3,0; 6,0]	0,6784
Назначение многокомпонентной антитромботической терапии, n (%)	13 (31,7)	34 (22,4)	0,2240

*Примечание: Med – медиана, ИКР – интерквартильный размах, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ФВ – фракция выброса, ИБС – ишемическая болезнь сердца (атеросклероз коронарных артерий, хроническая*

*ишемическая болезнь сердца, острый коронарный синдром в анамнезе), ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, КлКр – клиренс креатинина*

*Данные опубликованы в статье Староверова А.И. Факторы, определяющие неблагоприятный прогноз у больных фибрилляцией предсердий после успешной транскатетерной имплантации аортального клапана / А.И. Староверова, Е.С. Кропачева, Е.П. Панченко, А.Е. Комлев, Т.Э. Имаев // Кардиологический вестник. 2022. – Т. 17. – №4. – С. 46– 54.*

Построение кривых выживаемости Каплана-Мейера (рисунок 17) показало, что доля пациентов, переживших период наблюдения без развития хотя бы одного прогноз-определяющего события была достоверно ниже среди больных, имевших признаки астении по шкале FRAIL (0,528 против 0,747 критерий log-rank  $p=0,0020$ ), ХБП 3 и более стадии (0,535 против 0,744 критерий log-rank  $p=0,0415$ ), ХСН со сниженной фракцией выброса (0,542 против 0,665 критерий log-rank  $p=0,00468$ ), а также перенесенное ЧКВ в анамнезе (0,579 против 0,671 критерий log-rank  $p=0,0339$ ).

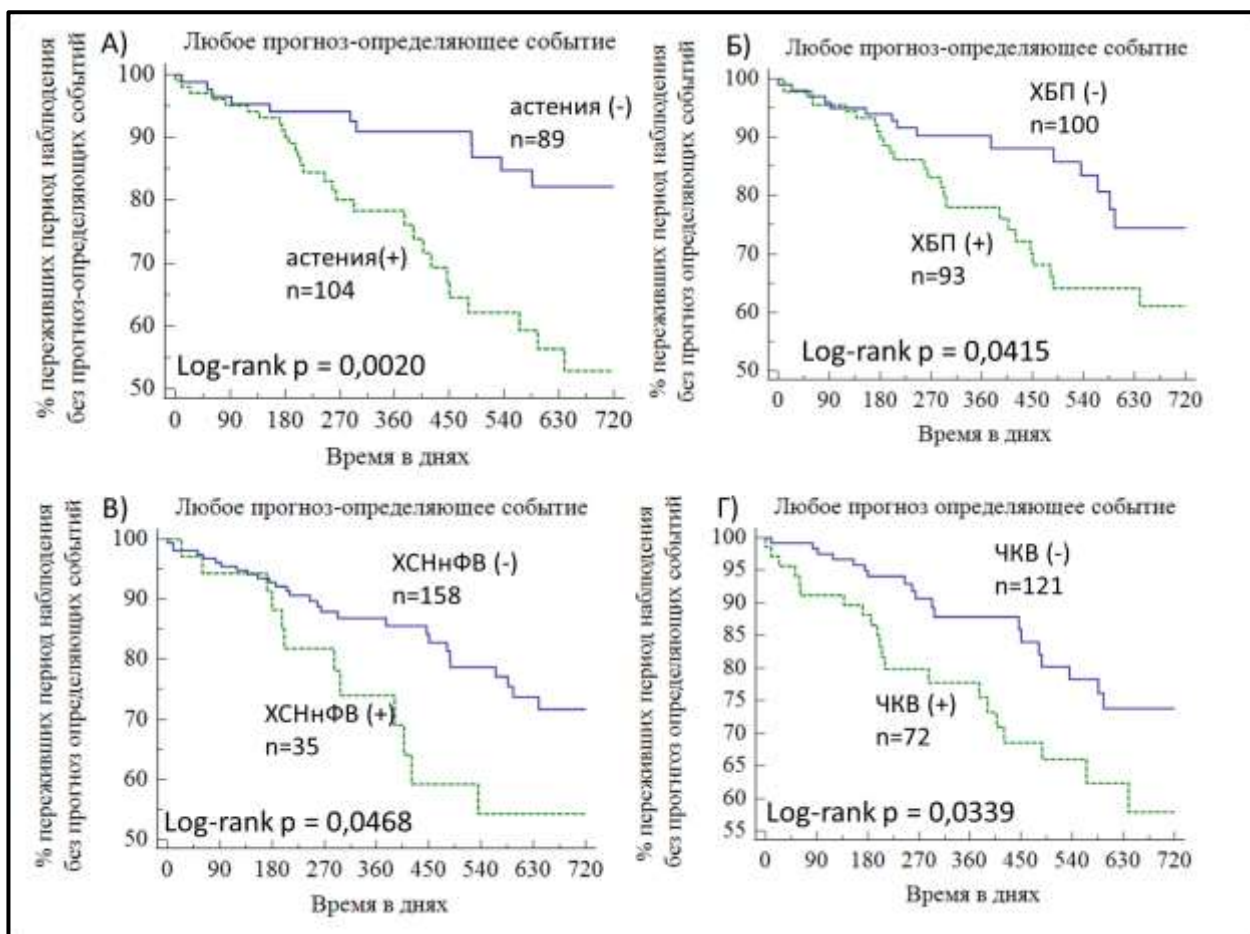


Рисунок 17. — Доля больных, переживших период наблюдения без развития любого прогноз-определяющего события в зависимости от наличия А) старческой астении, Б) хронической болезни почек, В) хронической сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса, Г) чрескожного коронарного вмешательства в анамнезе. Кривые Каплана-Мейера.

По данным логистической регрессии предикторами развития всех прогноз-определяющих событий явилось наличие признаков старческой астении (ОШ 2,35, [95%ДИ] 1,1 – 5,03,  $p = 0,0278$ ), а также ХБП 3 и более и стадии (ОШ 1,92, [95%ДИ] 0,92 – 4,01,  $p = 0,0829$ ), и ЧКВ в анамнезе (ОШ 1,89, [95%ДИ] 0,9 – 3,98,  $p = 0,0950$ ).

Наличие ХБП 3 и более стадии, а также признаком старческой астении и ЧКВ в анамнезе являлось предикторами развития всех прогноз-определяющих событий.

### 3.3.5 Лабораторные показатели и прогноз больных фибрилляцией предсердий, перенесших транскатетерную имплантацию аортального клапана

У 88 пациентов проспективной группы были собраны образцы крови, в которых были определены следующие показатели: д-димер, фибриноген, фактор фон Виллебранда, уровни ММП-2 и ММП-9.

Всего у данной категории больных были зарегистрированы следующие неблагоприятные события: 2 ишемических инсульта (2,28%), 4 смерти от всех причин (4,55%) (3 сердечно-сосудистых, 1 не сердечно-сосудистая), 8 BARC 2-5 кровотечений (9,09%). Развитие хотя бы одного прогноз-определяющего события было зарегистрировано у 13 больных (14,8%).

#### 3.3.5.1 Д-димер и фибриноген.

На рисунке 18 представлено распределение уровней Д-димера и фибриногена в изученной когорте больных.

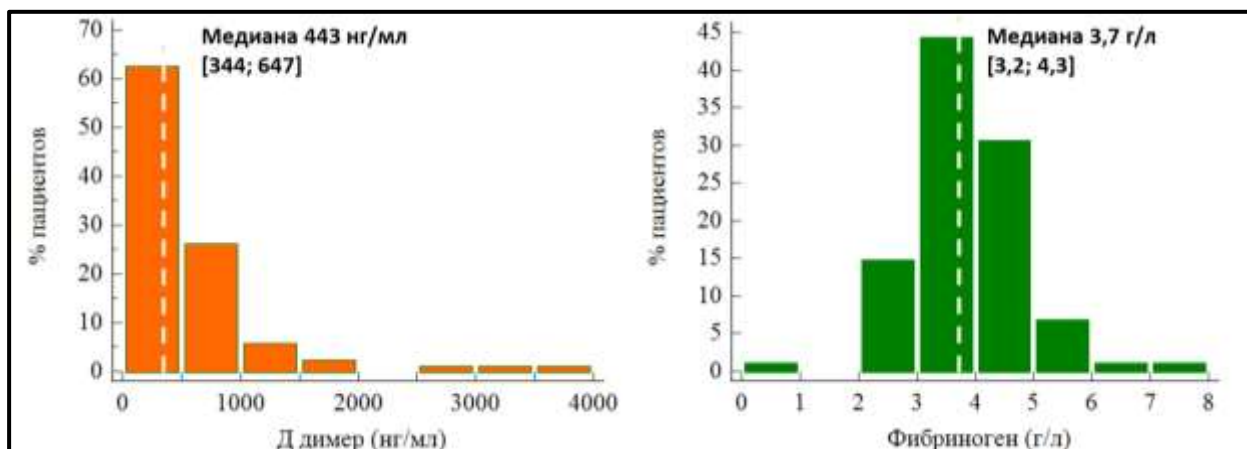


Рисунок 18. — Уровни д димера и фибриногена в образцах крови больных ФП, перенесших ТИАК.

При проведении однофакторного анализа достоверных различий в уровнях д-димера, фибриногена и развитии смерти и всех прогноз-определяющих событий выявлено не было (таблицы 12, 13).

Таблица 12. — Сравнение уровня д-димера у больных с развитием неблагоприятных событий в отдаленный период наблюдения и без них.

Событие	Уровень д-димера менее 3-его квартиля (647 нг/мл) n = 66	Уровень д-димера более 3-его квартиля (647 нг/мл) n = 22	p
Смерть от всех причин, n (%)	3 (4,55)	1 (4,55)	0,6909
Все прогноз-определяющие события, n (%)	10 (15,15)	3 (13,64)	1,0000

Таблица 13. — Сравнение уровня фибриногена у больных с развитием неблагоприятных событий в отдаленный период наблюдения и без них.

Событие	Уровень фибриногена менее 3-его квартиля (4,3 г/л) n = 66	Уровень фибриногена более 3-его квартиля (4,3 нг/мл) n = 22	p
Смерть от всех причин, n (%)	2 (3,03)	2 (9,09)	0,2592
Все прогноз-определяющие события, n (%)	9 (13,64)	4 (18,15)	0,7294

Эти данным подтверждены ROC-анализом, по данным которого уровни д-димера и фибриногена не показали своей прогностической значимости в отношении развития смерти и всех прогноз-определяющих событий (рисунки 19, 20).

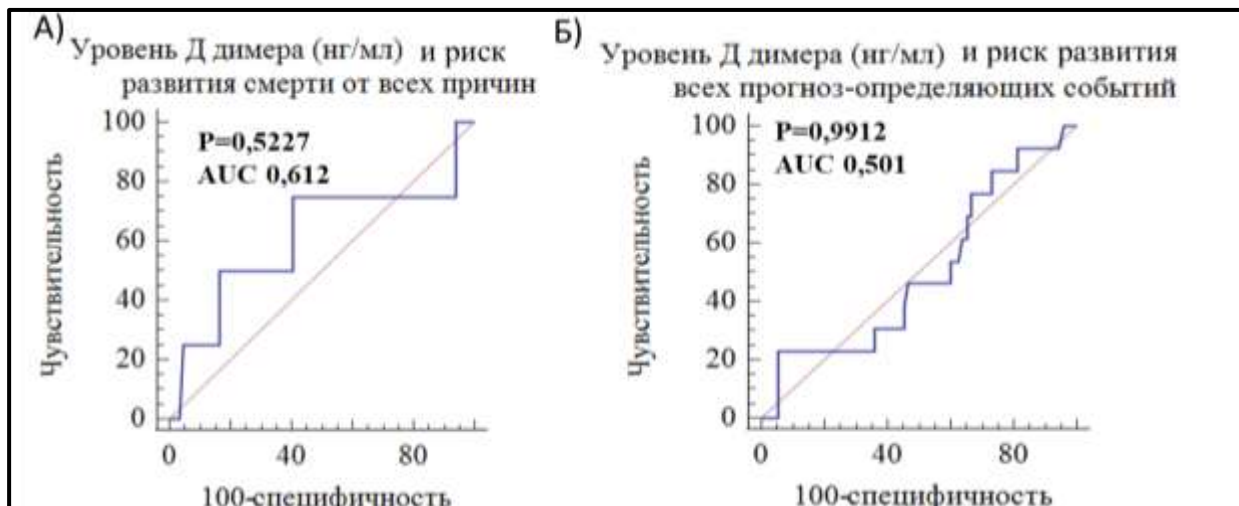


Рисунок 19. — Диагностическая значимость уровня д-димера и риск развития А) смерти от всех причин Б) всех прогноз определяющих событий.

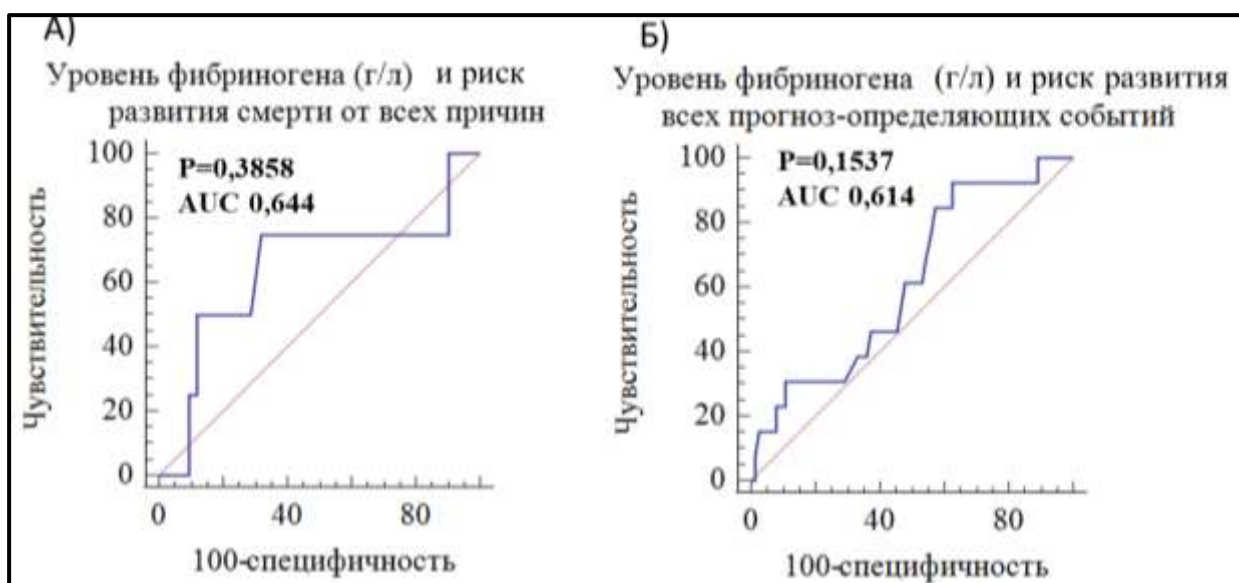


Рисунок 20. — Диагностическая значимость уровня фибриногена и риск развития А) смерти от всех причин Б) всех прогноз определяющих событий.



### 3.3.5.2 Матриксные меттелопротеиназы

На рисунке 21 представлено распределение (медиана и ИКР) уровней ММП-2 и ММП-9 в образцах крови больных ФП.

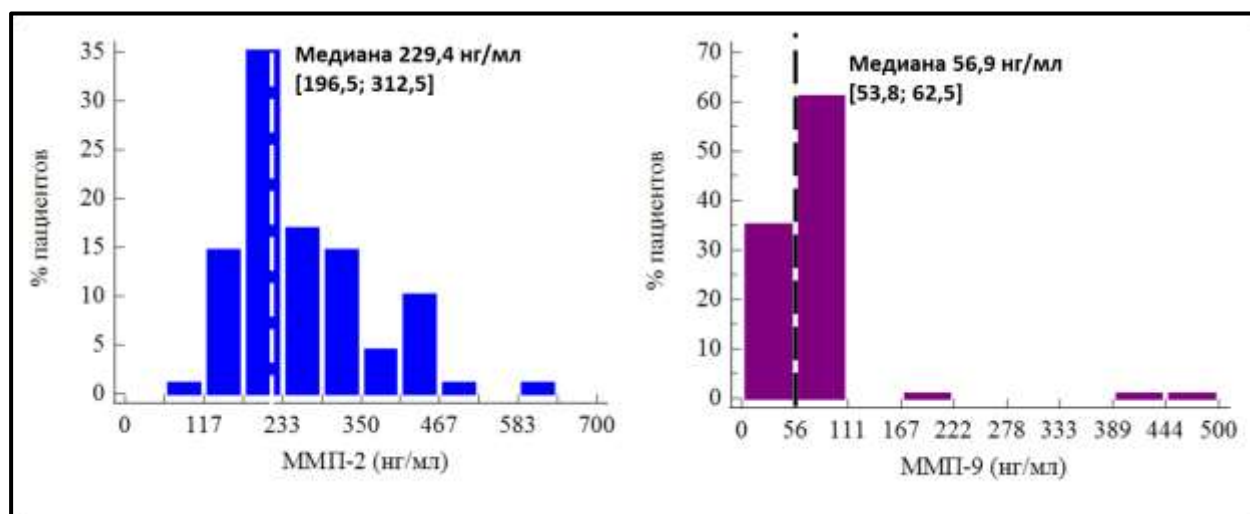


Рисунок 21. — Уровни ММП-2 и ММП-9 в образцах крови больных ФП, перенесших ТИАК.

По данным ROC-анализа ММП-2 не показала своей прогностической значимости в отношении развития какого-либо из прогноз-определяющих событий (рисунок 22).

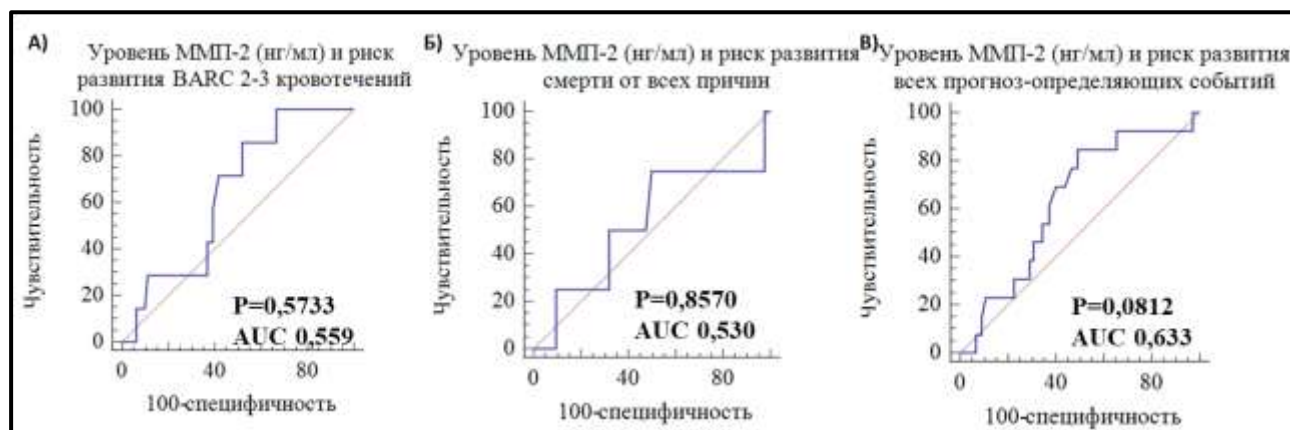


Рисунок 22. — Диагностическая значимость уровня ММП-2 и риск развития А) BARC 2-5 кровотечений Б) смерти от всех причин В) всех прогноз определяющих событий.

По данным ROC-анализа (рисунок 23) с развитием BARC 2-5 кровотечений с высокой чувствительностью, но низкой специфичностью было связано значение ММП-9 > 54,8 нг/мл, близкое к медиане в исследуемой когорте.

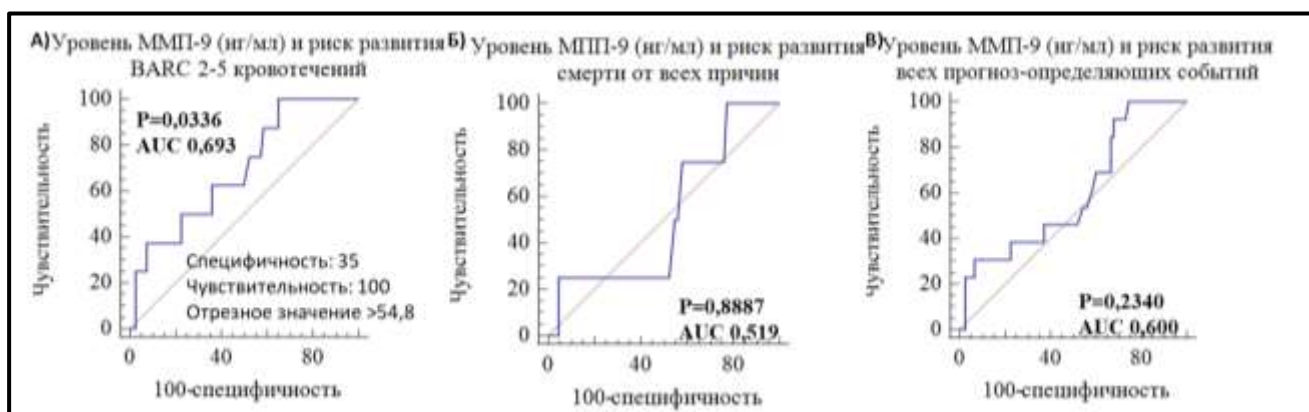


Рисунок 23. — Диагностическая значимость уровня ММП-9 и риск развития А) BARC 2-5 кровотечений Б) смерти от всех причин В) всех прогноз определяющих событий.

При построении кривых выживаемости Каплана-Мейра (рисунок 24) достоверных различий выявлено не было, но была выявлена тенденция к увеличению частоты ГО среди больных с более высоким уровнем ММП-9, что вероятно связано как с небольшой выборкой, так и с низкой специфичностью теста полученного при проведении ROC-анализа.

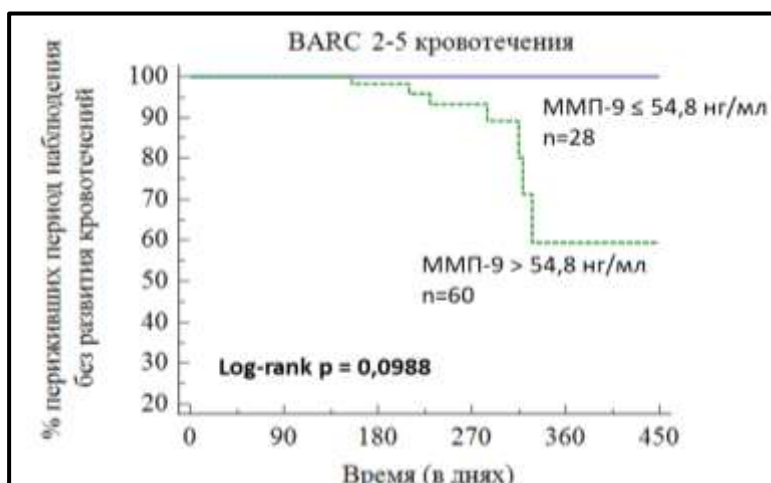


Рисунок 24. — Доля больных, переживших период наблюдения без развития BARC 2-5 кровотечений в зависимости от уровня ММП-9. Кривые Каплана-Мейера.

При сравнении больных с уровнем ММП-9 менее и более 3-его квартиля достоверной разницы между частотой развития кровотечений выявлено не было (18,18% против 6,06%,  $p = 0,1034$ ).

### 3.3.5.3 Фактор фон Виллебранда

На рисунке 25 представлена медиана и ИКР уровня фактора фон Виллебранда в образцах крови больных ФП.

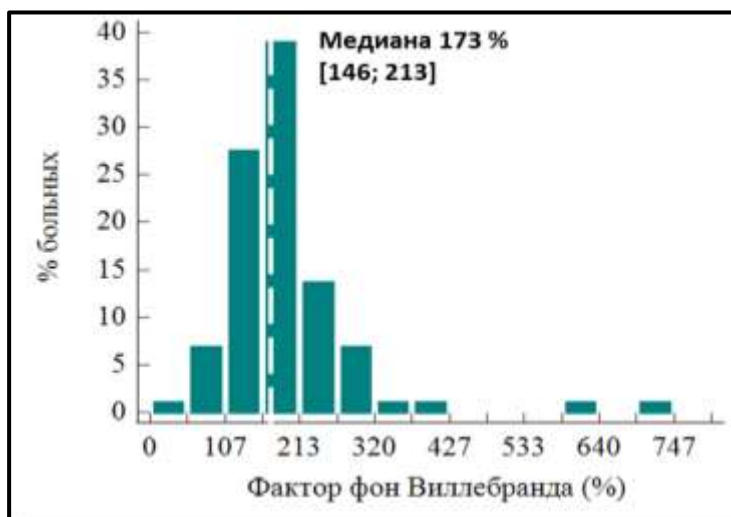


Рисунок 25. — Уровни фактора фон Виллебранда в образцах крови больных ФП, перенесших ТИАК.

По данным ROC-анализа (рисунок 26) с развитием смерти от всех причин было связано значение фактора фон Виллебранда  $> 187$  %, близкое к медиане в исследуемой когорте.

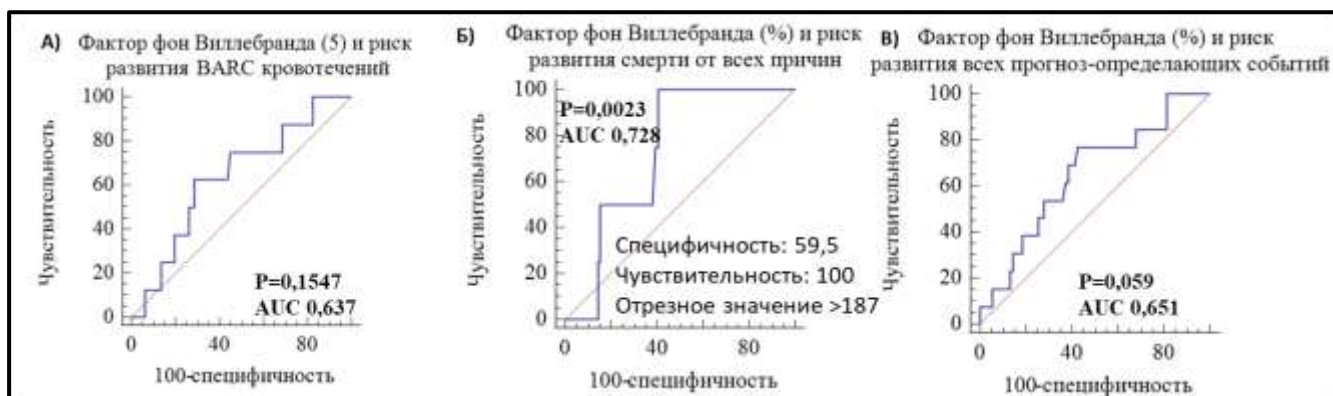


Рисунок 26. — Диагностическая значимость уровня фактора фон Виллебранда и риск развития А) BARC 2-5 кровотечений Б) смерти от всех причин В) всех прогноз определяющих событий.

С использованием отрезных значений были построены кривые Каплана-Мейера (рисунок 27).

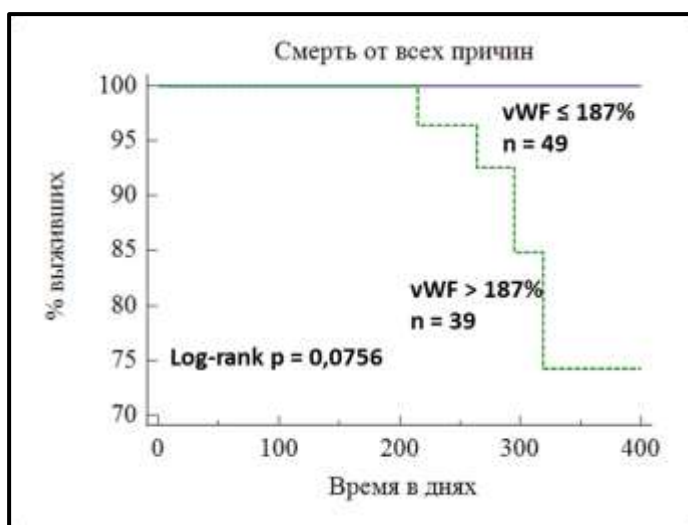


Рисунок 27. — Доля больных, переживших период наблюдения в зависимости от уровня фактора фон Виллебранда. Кривые Каплана-Мейера.

Стоит отметить, что все умершие больные (n=4) имели уровень фактора фон Виллебранда более 187%. Вероятно, кривые выживаемости не достигли прогностической значимости в связи с малым объемом выборки.

Учитывая известную взаимосвязь уровня фактора Виллебранда со стенозом устья аорты, мы сравнили пациентов, у которых уровень фактора фон Виллебранда был выше и ниже отрезного значения. По данным однофакторного анализа наличие хронической болезни почек и ХСН со сниженной фракцией выброса было ассоциировано с повышением уровня фактора фон Виллебранда более 187% (59,1% против 30,6%,  $p = 0,0097$ ; 23,1% против 8,2%,  $p = 0,702$ , соответственно), что было подтверждено данным логистической регрессии (ОШ 2,7, [95%ДИ] 0,73-10,13,  $p = 0,0265$ ).

Лабораторные маркеры, связанные с развитием прогноз-определяющих событий были включены в логистическую регрессию.

### 3.3.6 Предикторы неблагоприятного прогноза

Показатели, подтвердившие свою значимость по данным многофакторного регрессионного анализа, а также лабораторные маркеры, связанные с развитием смерти от всех причин в отдаленный период наблюдения, были включены в модель пропорциональных рисков Кокса.

Независимыми предикторами летального исхода оказались: признаки старческой астении по шкале FRAIL (ОР 18,98; [95%ДИ] 2,51-143,63;  $p=0,0044$ ), ХБП 3 и более стадии (ОР 8,24; [95%ДИ] 1,90-35,86;  $p=0,0050$ ). Предсказательная значимость для модели многофакторного риска: коэффициент  $\chi^2=31,95$ ;  $p < 0,0001$  (рисунок 28).

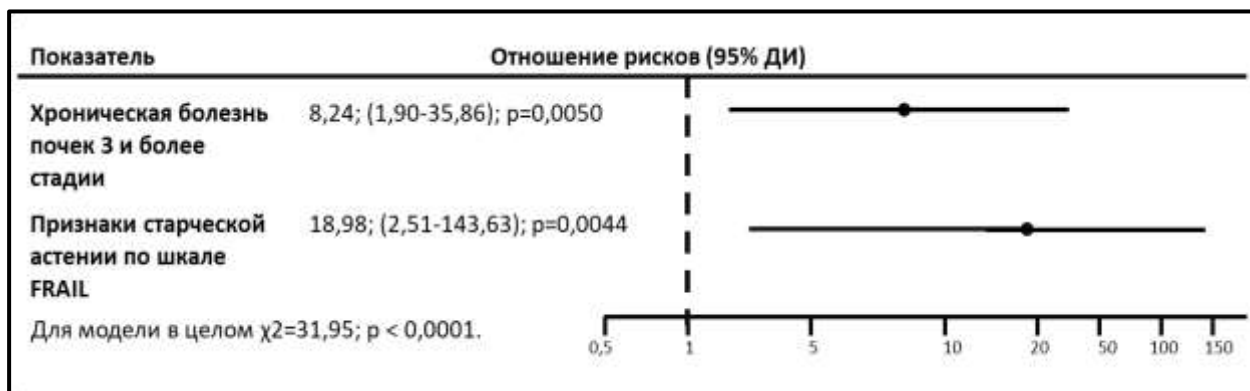


Рисунок 28. — Показатели, независимо связанные с развитием смерти от всех причин при длительном наблюдении у больных ФП, перенесших ТИАК (модель пропорциональных рисков Кокса).

Показатели, подтвердившие свою значимость по данным многофакторного регрессионного анализа в отношении развития всех прогноз-определяющих событий в отдаленный период наблюдения, были включены в модель пропорциональных рисков Кокса.

Независимыми предикторами развития всех прогноз-определяющих событий показали себя: признаки старческой астении по шкале FRAIL (ОР 19,2; [95%ДИ] 2,53-145,54;  $p=0,0041$ ), ХБП 3 и более стадии (ОР 8,35; [95%ДИ] 1,91-36,46;  $p=0,0048$ ). Предсказательная значимость для модели многофакторного риска: коэффициент  $\chi^2=32,03$ ;  $p < 0,0001$  (рисунок 29).

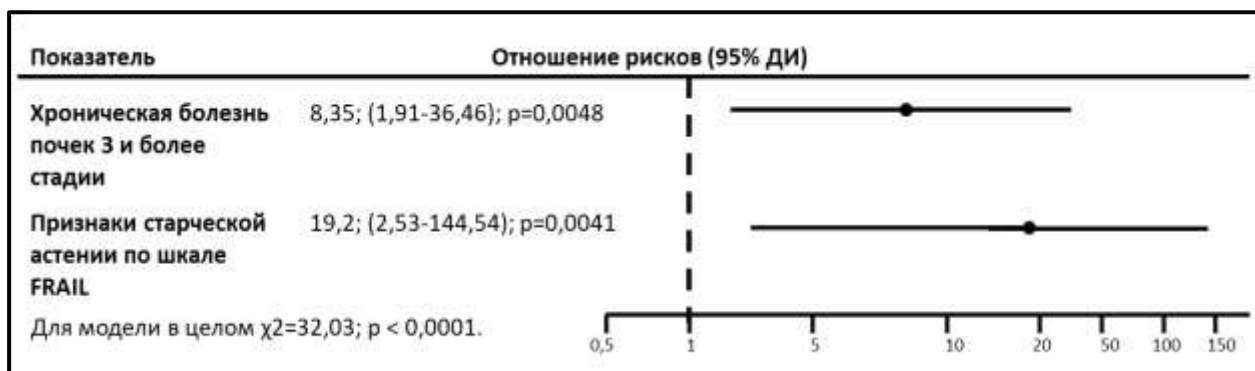


Рисунок 29. — Показатели, независимо связанные с всех прогноз-определяющих событий при длительном наблюдении у больных ФП, перенесших ТИАК (модель пропорциональных рисков Кокса).

#### 4 ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ

ФП является наиболее распространенным нарушением ритма в общей популяции, а частота ее встречаемости увеличивается с возрастом, достигая более 10% среди людей старше 80 лет [138,139]. Увеличение числа пациентов с ФП связано как с увеличением средней продолжительности жизни, так и с улучшением диагностики и лечения кардиологических заболеваний. Успехи оказания кардиологической помощи приводят к тому, что доля пациентов пожилого и старческого возраста в практике врача будет только возрастать. Известен высокий риск ФП в отношении развития тромбоэмболических осложнений, среди которых наибольшую летальность и медико-социальное значение имеет ишемический инсульт [140–143]. Назначением ПОАК удается значительно снизить частоту инсульта, однако она по-прежнему остается достаточно высокой в особых категориях больных - пожилые больные, пациенты с мультифокальным атеросклеротическим поражением, больные с сахарным диабетом, пациенты с сердечной недостаточностью и при поражении клапанов сердца. Основным пороком сердца пациентов старшей возрастной группы является стеноз устья аорты.

ФП и стеноз устья аорты имеют общие факторы риска, такие как пожилой и старческий возраст, артериальная гипертония, а сам СУА связан с более высокой частотой развития ФП из-за перегрузки давлением левых камер сердца [144]. ФП является независимым предиктором долгосрочной смертности и сердечной недостаточности у пациентов с аортальным стенозом независимо от того, подвергаются ли они операции по замене аортального клапана [27,28,145–147]. Транскатетерная имплантация аортального клапана (ТИАК) стала альтернативным методом лечения у пациентов с тяжелым симптоматическим аортальным стенозом, которые рассматривались, как неоперабельные [60,62]. Так в атеротромбоза ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» ежегодно проводят около 350 операций ТИАК, из них не менее 30-40% среди пациентов, страдающих ФП.

Больные ФП со стенозом устья аорты представляют собой категорию пациентов высокого тромбоэмболического риска – в нашем исследовании

медиана балла по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc составила 5 баллов, что полностью согласуется с данными более крупных исследований [22–24]. Обсуждая больных ФП со СУА, которым показана операция ТИАК, важно подчеркнуть наличие у них, в подавляющем большинстве значимой сердечно-сосудистой патологии и большого количества сопутствующих заболеваний. В нашей когорте медиана возраста составила 79 лет [73; 82,5], 80% больных имели признаки ХСН, 35% страдали от СД, более 1/3 больных подвергались реваскуляризации коронарного русла в анамнезе, 67% имели признаки периферического атеросклероза. Больные не представляют собой особую выборку, анализу подверглись все пациенты ФП, поступившие в ФГБУ НМИЦК им.ак. Е.И. Чазова для проведения операции ТИАК в рамках оказания ВТМП в период с 2018 по 2022 годы. И поэтому данные согласуются с данным ряда исследований [25,26], продемонстрировавших, что частота встречаемости ХБП, инфаркта миокарда в анамнезе, а также признаков атеросклероза артерий нижних конечностей была существенно выше среди пациентов с ФП в сравнении с больными с синусовым ритмом.

Также традиционно больные ФП являются соматически отягощенными. В нашем исследовании медиана баллов, рассчитанная по индексу коморбидности Charlson, составляла 8, что соответствует вероятности 10-летней выживаемости менее 21%.

Значимость оценки бремени сопутствующей патологии для больных ФП иллюстрирует субанализ исследования ENGAGE AF, показавший, что соматических заболеваний не имели только 32% больных. О негативном влиянии бремени сопутствующей патологии на риск развития сердечно-сосудистых, геморрагических осложнений и смерти указывается разница в два раза в частоте развития всех прогноз - определяющих событий между больными, имеющими одно и четыре сопутствующих заболевания [21].

Анализ когорты больных ФП, получающих варфарин и наблюдающихся в отделе клинических проблем атеротромбоза также подтвердил высокую прогностическую ценность оценки соматической отягощённости в отношении развития инсультов, сердечно-сосудистой смерти и суммарной конечной точки,



включающей в себя все фатальные и нефатальные тромботические осложнения [148].

Одной из причин сохранения низкого функционального класса после операции ТИАК и аспектом, который обычно не учитывается в шкалах, разработанных для оценки интраоперационной и ранней постоперационной летальности, является хрупкость или старческая астения. В настоящее время нет единого определения старческой астении. Принято говорить о комплексе так называемых дефицитарных синдромов (снижение двигательной активности, недостаток питания, психо-эмоциональные нарушения и т.д.), характеризующемся потерей физиологического резерва, приводящем к повышенной уязвимости больных, а также к развитию неблагоприятных событий и смерти. По данным различных регистров, частота встречаемости старческой астении среди пациентов, подвергаемых ТИАК, составляет от 29,3% до 63% [149–152].

Основопологающим в любой антитромботической терапии является безопасность. Известно, что риск кровотечений на фоне терапии ПОАК ниже, чем при назначении АВК. Тем не менее, частота нецеребральных кровотечений, которые составляют подавляющее большинство в структуре больших кровотечений, на фоне приема ПОАК по данным РКИ и крупных регистров составляет 2-5%. В особой зоне риска пациента старческого возраста, а также имеющие соматические заболевания – потенциальные источники кровотечений. Любое инвазивное вмешательство повышает риск развития как геморрагических, так и тромботических осложнений, особенно у уязвимых больных.

Целью нашей работы был поиск новых предикторов суммарной клинической эффективности (сумма всех неблагоприятных, прогноз-определяющих событий, включающих ГО, ТО и смерть от любых причин) среди больных фибрилляцией предсердий, получающих прямые оральные антикоагулянты, подвергнутых ТИАК.

Наше исследование является фрагментом регистра пациентов, длительно получающих антикоагулянты REGATTA-2, (NCT04347187, [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov))

и отражает реальную клиническую практику НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова. Поэтому необходимо еще раз подчеркнуть, что выбор ПОАК, его дозы, длительность отмены АКТ перед операцией, а также состав и длительность многокомпонентной терапии (в случае ее необходимости) определяли лечащие врачи. Основной задачей данной работы было выявление предикторов развития неблагоприятного прогноза среди больных ФП, подвергнутых ТИАК.

Традиционно осложнения больных после ТИАК делят на ранние (менее 30 дней после вмешательства) и поздние (от 30 дней до 1 года и более).

Многочисленные исследования продемонстрировали отрицательное влияние развития больших и клинически значимых кровотечений в раннем постоперационном периоде после ТИАК на прогноз в виде увеличения ранней и поздней смертности.

В нашем исследовании ранними постоперационными осложнениями ТИАК в подавляющем большинстве случаев были геморрагические осложнения, произошедшие у 11,7% больных. 2 ишемических инсульта, развившихся непосредственно после ТИАК были объединены с поздними постоперационными тромбоэмболическими событиями, так как в рамках госпитализации их частота составила менее 1%.

Наиболее частой локализацией BARC 2-5 кровотечений явилось место операционного доступа, что согласуется с данными крупных регистров[45,68].

Известно, что в структуре больших кровотечений на фоне антикоагулянтной терапии ЖКК у больных фибрилляцией предсердий составляют не меньше половины [153–155]. Однако у больных ФП, подвергнутых ТИАК частота ЖКТ меньше, так по данным многоцентрового регистра RISPEVA желудочно-кишечные кровотечения у больных ФП, подвергнутых ТИАК, наблюдались у 4,3% [156].

В нашем исследовании в период госпитализации ЖКК не было, что, вероятнее всего, связано с небольшим объемом выборки. Вторым, наиболее логичным с нашей точки зрения, объяснением может быть проведение ЭГДС всем пациентам в рамках обязательной предоперационной подготовки, что

позволяет отложить операцию и провести активное гастропротективное лечение в случае выявления обострения эрозивно-язвенного поражения слизистой верхних отделов ЖКТ [135].

Независимыми предикторами развития больших и клинически значимых кровотечений в период госпитализации стали 4 фактора: женский пол, признаки старческой астении по шкале FRAIL, сумма баллов по шкале ORBIT более 3 и рутинное применение терапии «моста» [135].

По данным нашего исследования предикторами развития больших и клинически значимых кровотечений в период госпитализации явилось применение «терапии моста», отмеченное у 22,5% больных. Существующий подход к периоперационной тактике у больного ФП, получающего пероральные антикоагулянты, в последние годы подвергся значительной эволюции. Начиная с 2018 года практические рекомендации применения ПОАК выступают против использования терапии моста на основании значимого повышения риска периоперационных кровотечений при таком подходе, об этом указывают данные, полученные данными субанализа РКИ и крупных регистров [52–54].

Обновленные рекомендации 2020 и 2021 гг с самым высоким классом доказанности не рекомендуют использовать терапию моста у больных, получающих ПОАК, а основой снижения периоперационных осложнений является отмена ПОАК перед операцией, длительность которой определяется риском вмешательства и функцией почек больного. Для вмешательств, связанных с высоким риском периоперационных кровотечений, отмена необходима не менее чем за 48 часов до операции (с возможным удлинением времени отмены для больного со сниженной функцией почек). Терапия «моста» при проведении таких операций показана только больным высокого тромботического риска, получающим варфарин, и имеющим факторы высокого риска тромбоза, таких как, ревматический порок и/или механический протез, недавние тромбоемболические осложнений или крайне-высокий расчетный балл по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc [52–54].

Несмотря на существующие рекомендации, в рутинной практике продолжает неоправданно использоваться терапия моста. По данным метаанализа [157] у 30% больных, подвергнутых оперативному вмешательству, использовалась терапия «моста». Исследование, посвященное оценке соблюдения рекомендаций Американского колледжа врачей Chest Physicians ninth edition guideline (AT9) [158], включило в себя 13 больниц в Голландии и показало, что частота применения терапии «моста» составляла у больных, принимающих АВК, в рамках предоперационной подготовки составила 15-83,3% в зависимости от центра.

При анализе всей когорты больных с 2018 по 2022 годы было выявлено, что частота использования терапии моста при проведении ТИАК у больных ФП в нашей клинике составила 22,5%. В нашей когорте больных терапия моста явилась независимым предиктором госпитальных кровотечений, повышая риск их развития 2,1 раза. При этом частота применения снизилась с течением времени, в рамках ретроспективного анализа частота ее применения составляла 40,5%, тогда как в проспективном фрагменте исследования всего 4% .

Известно, что рутинный лабораторный контроль при терапии ПОАК не требуется, тем не менее, существующие коагуляционные тесты (определение анти-Ха активности для аписабана/ривароксабана и разведенное тромбиновое время для дабигатрана), которые позволяют судить о присутствии препарата в крови. Определение концентрации ПОАК может понадобиться при проведении тромболитической терапии в случае развития ИМ или ИИ, а также в случае потребности в экстренной операции для больных, получающих ПОАК. В соответствии с современными рекомендациями данные тесты не следует использовать для корректировки доз и принятия решения о времени отмены перед инвазивным вмешательством. Тем не менее, наиболее актуальным является вопрос определения концентрации ПОАК при проведении инвазивных вмешательств, потребность в которых только увеличивается с возрастом. Сохранение терапевтической концентрации ПОАК, несмотря на их временную отмену, обусловлено влиянием различных клинических факторов, таких как

возраст, нарушения функции печени и почек, а также наличие сердечной недостаточности. В качестве безопасной концентрации ПОАК использовалось значение 30 нг/мл, предложенное для операций с высоким риском кровотечения ISTH и GINP.

В нашем исследовании концентрация ПОАК, несмотря на временную отмену, оставалась более 30 нг/мл у 20% больных [7]. В крупнейшем на сегодняшний день исследовании PAUSE [7], посвященном общей проблеме периоперационного ведения больных, получающих ПОАК, процент больных, у которых определялась остаточная концентрация ПОАК ( $\geq 30$  нг/мл) перед инвазивными вмешательствами составил от 6,3 до 18% в зависимости от типа антикоагулянта.

Результаты исследования показали, что реальное время отмены ПОАК до вмешательства с высоким риском кровотечений было более 48 часов и составило от 63 до 110 часов – в нашем исследовании получены близкие значения: медиана времени отмены составила 60 часов [47,5; 72]. Эти данные, в первую очередь отражают обеспокоенность лечащих врачей в отношении возможности развития кровотечений и приводит к удлинению времени периоперационной отмены антикоагулянта, что может повышать риск периоперационных тромботических осложнений.

Мы обнаружили связь концентрации ПОАК с длительностью отмены ПОАК, однако связь остаточной концентрации с развитием госпитальных кровотечений обнаружить не удалось. Одним из объяснений отсутствия взаимосвязи остаточной концентрации с развитием кровотечений может быть длительный период отмены, медиана которого составила 60 часов. Тем не менее, у каждого пятого больного остаточная концентрация сохранялась на уровне  $>30$  нг/мл. Несмотря на продолжительный период отмены у двух больных было отмечено развитие ИИ в стационаре [7]. У одной пациентки 80 лет с высоким риском ТО (7 баллов по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc) с сохранной функцией почек (КлКр 77 мл/мин), принимавшей ривароксабан 20 мг/сут, время отмены составило 111 часов, а концентрация ПОАК – 2,3 нг/мл. У другого больного 70 лет с

высоким риском ТО (4 балла по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc) со сниженной функцией почек (КлКР 57 мл/мин), принимавшего апиксабан 5 мг x 2 раза/сут, время отмены ПОАК составило 51 час, а концентрация сохранялась на уровне 174,3 нг/мл. Развитие ИИ в обоих случаях наблюдалось на следующий день после проведения ТИАК.

Нами проанализированы факторы, связанные с сохраняющейся остаточной концентрацией. Ими оказались признаки ХБП 3 и более стадии, а также наличие ХСН. В работах [7,86,90–92] было показано, что аспектами, определяющими более длительное сохранение препарата в крови, являются возраст, функция печени и почек, сердечная недостаточность, сопутствующая антиаритмическая терапия для больных, получающих дабигатран.

В недавних рекомендациях подкомитета EACTAIC [159], группа европейских экспертов заявила, что для обеспечения безопасности периоперационного периода большинство пациентов, получающих терапию ПОАК, должны учитываться следующие рекомендации: прием ПОАК следует прекратить за два дня до плановой кардиохирургической операции, для пациентов с почечной или печеночной недостаточностью или дополнительными факторами риска кровотечения необходимо определить предоперационный уровень ПОАК в плазме (концентрация ПОАК должна быть <30 нг / мл); в ситуациях, когда мониторинг уровня ПОАК в плазме невозможен, возможно рассмотреть вопрос об увеличении периода отмены до 4-5 дней, что соответствует периоду полувыведения ПОАК.

Гендерные аспекты не часто являются предметом дискуссии в отношении безопасности антикоагулянтной терапии и существующие данные несколько противоречивы. Так, метаанализ рандомизированных клинических исследований свидетельствует о том, что риск инсульта у женщин, получающих ПОАК выше, а риск кровотечений меньше, чем у мужчин [160]. Тем не менее, есть и данные о более высокой частоте развития кровотечений у женщин, получающих ПОАК [161,162]. Существует регистр, посвященный отдельной оценке прогноза среди женщин, перенесших ТИАК, создание которого было мотивировано тем, что

женщины составляют  $\geq 50\%$  популяции пациентов, подвергнутых ТИАК, и отличаются от мужчин по исходным характеристикам и прогнозу [163].

Основными предполагаемыми факторами риска развития кровотечений у больных ФП, подвергнутыми ТИАК, являются технические аспекты операции, высокая частота назначения антиагрегантной терапии, а также так называемая «хрупкость» пациентов, определяемая старческим возрастом, высокой степенью коморбидности.

Существуют различные шкалы для оценки риска ГО у больных с ФП. Цель их применения заключается в выявлении и коррекции модифицируемых факторов риска кровотечений. Единого мнения об оптимальной шкале расчета риска ГО для больных ФП не существует, есть ряд данных, свидетельствующих о преимуществе наиболее известной шкалы HAS-BLED [164–168]. Однако эта шкала разработана для пациентов, принимающих антагонисты витамина К, а некоторым ее преимуществом является учет лабильного значения МНО. Сами по себе факторы риска (снижение почечной функция, анемия, анамнез кровотечений, возраст) представлены во всех шкалах, однако, балльная оценка этих параметров отличается, что в том числе отражает характеристику когорты больных, послуживших основой для создания конкретной шкалы и, как следствие, не всегда будет воспроизводиться на другой популяции [97,98]. Так в исследовании [169], включившем 57930 больных из трёх национальных регистров Дании, получавших ПОАК, при оценке риска кровотечения с помощью трех шкал (HAS-BLED, ORBIT, ATRIA) было показано, что в соответствии со шкалами ORBIT и ATRIA больными высокого риска кровотечений были признаны соответственно 16,4 % и 12,7% пациентов, а при анализе той же когорты по шкале HAS-BLED таковыми оказались 27% больных. Такие различия привели к тому, что специфичность шкалы HAS-BLED в отношении предсказания крупных кровотечений в датском регистре уступила двум другим шкалам.

В нашей когорте наибольшей предсказательной значимостью обладала шкала ORBIT, а сумма баллов по шкале ORBIT более 3 являлась независимым предиктором госпитальных кровотечений. Эти результаты согласуются с

данными, полученными на больных ФП, вне связи со стенозом устья аорты [169,170].

Старческая астения — возраст-ассоциированное снижение физиологического резерва организма, приводящее к повышенной уязвимости, высокому риску развития неблагоприятных событий, потери автономности и смерти. Существует много шкал оценки старческой астении, часть из тестов могут быть выполнены врачами всех специальностей, а часть исследований доступны только врачам-гериатрам, так как требуют специального оборудования. Мы использовали удобную для скрининга шкалу FRAIL, которая была валидирована на больных различных нозологий [171]. В нашей когорте больных - половина (51,2%) имели проявления старческой астении, которая показала себя независимым предиктором развития госпитальных кровотечений.

В 2021 году были опубликована первая шкала риска кровотечений среди пациентов, подвергнутых ТИАК - PREDICT-TAVR [156]. Созданная шкала была разработана на основе многоцентрового регистра RISPEVA, включившего 5185 пациентов, и валидирована на многоцентровой базе данных POL-TAVI, включившей 5043 пациента. Последовательно было включено более 100 параметров, из которых 6 показали себя предикторами развития ГО в период 30 дней после ТИАК: уровень гемоглобина до операции, концентрация железа крови, клиренс креатинина до операции, диаметр общей бедренной артерии, применение двойной антиагрегантной терапии и прием антикоагулянтов. Однако, число пациентов фибрилляцией предсердий, в данном исследовании было малочисленно, что сохраняет актуальность поиска факторов для создания оптимальной шкалы стратификации риска кровотечений у данной категории больных.

Одной из задач исследования стало создание шкалы риска госпитальных кровотечений, в первую очередь, потому что имеющиеся шкалы не показали своей высокой предсказательной ценности. С целью разработки шкалы оценки риска периоперационных кровотечений на основании собственных данных, проведен анализ немодифицируемых клинических факторов. В связи с этим в



модель не вошли два показателя, показавшие ранее свою высокую предсказательную значимость – терапия моста (как абсолютно модифицируемый фактор риска, частота применения которого достоверно снизилась) и баллы по шкале ORBIT (как значение уже имеющейся, валидированной шкалы).

Шкала включила в себя три фактора (женский пол, наличие анемии при поступлении по критериям ВОЗ, а также признаки старческой астении по шкале FRAIL). Созданная нами шкала показала свою высокую предсказательную ценность в отношении риска развития госпитальных кровотечений и превзошла имеющиеся шкалы оценки риска (ORBIT, ATRIA, HAS-BLED).

Медиана длительности наблюдения в нашем исследовании составила 10 мес. В течение этого времени отмечена достаточно высокая частота всех прогноз-определяющих событий (21,2%).

Частота развития ТО составила 5,3 на 100 пац/лет, у большинства (72,7%) пациентов был зафиксирован нефатальный ИИ, у оставшихся 27,3% больных развился фатальный ИИ. По нашим данным ХБП повышала риск развития тромботических осложнений в 5,4 раза.

ХБП - общепринятый термин для обозначения гетерогенных нарушений, влияющих на функцию почек. Современные рекомендации предусматривают классификацию стадий ХБП на основе расчетной скорости клубочковой фильтрации (СКФ), при этом для больных ФП, принимающих ПОАК, для диагностики ХБП чаще всего используют расчет клиренса креатинина (мл/мл), который был применен во всех исследованиях эффективности и безопасности терапии ПОАК.

По данным литературы ХБП ассоциируется с более высокой распространенностью и тяжестью СУА [172], значительно более высокими показателями тромботических событий, повышенной смертностью после ТИАК и связана с худшим исходом после ТИАК [173–176].

Частота развития больших и клинически значимых кровотечений в отдаленный период наблюдения (на протяжении 10 месяцев) составила 10,13 на 100 пац/лет, именно геморрагические осложнения были самыми частыми прогноз-

определяющими событиями. В общей структуре больших и клинически значимых кровотечений наиболее частой локализацией были носовые и внутричерепные кровотечения, 4 из которых были фатальными.

Предикторами развития BARC 2-5 кровотечений показало себя назначение многокомпонентной антитромботической терапии при выписке, повышавшей шанс развития ГО в 3,4 раза.

Несмотря на то, что по своим характеристикам сам клапан, используемый при ТИАК, представляет собой биологический протез, подходы к антитромботической терапии подверглись эволюции. Долгое время сочетание антикоагулянта и антиагреганта являлось фактически обязательным при проведении ТИАК больным ФП. Однако, в соответствии с клиническими рекомендациями по лечению пороков сердца взрослых, опубликованными в 2021 году, больным ФП рекомендована монотерапия пероральным антикоагулянтом, за исключением больных с недавно выполненным ЧКВ [5]. В нашем исследовании четверть пациентов получали многокомпонентную антитромботическую терапию (в большинстве случаев сочетание антикоагулянта и одного антиагреганта). Назначение многокомпонентной терапии не было связано с развитием кровотечений в госпитальный период, но являлась предиктором развития ГО в отделенном периоде наблюдения. Возможным объяснением этому является большой хирургический опыт проведения операции на фоне двойной антиагрегантной терапии. А вот связь длительности многокомпонентной терапии с риском развития ГО известна [177]. Эти данные легли в основу позиции экспертов о том, что основой профилактики геморрагических осложнений у больных ФП, подвергнутых ЧКВ, является минимизация времени тройной и двойной терапии.

В исследованиях [178,179] было показано, что среди пациентов высокого риска кровотечений, у которых двойная антитромбоцитарная терапия (ДАТТ) была применена в течение 1 и 3 месяцев после ЧКВ не различалась частота тромботических осложнений, однако была ниже частота больших и клинически значимых кровотечений.

Учитывая актуальность поиска биомаркеров геморрагических осложнений, нами был проведен ROC-анализ, по данным которого с развитием BARC 2-5 кровотечений с высокой чувствительностью, но низкой специфичностью было связано значение ММП-9  $> 54,8$  нг/мл, близкое к медиане в исследуемой когорте. При построении кривых выживаемости Каплана-Мейра, как и проведении однофакторного анализа достоверных различий выявлено не было, что вероятно связано как с небольшой выборкой, так и с низкой специфичностью теста полученного при проведении ROC-анализа.

Всего за время отдаленного наблюдения умерло 18 пациентов, что составило 8,68 на 100 пац/лет. Частота сердечно-сосудистой смерти составила 55,6% и была близка к смерти от всех причин 44,4%. Стоит отметить, что каждый пятый больной умер от кровотечения.

Предикторами смерти от всех причин по данным множественного регрессионного анализа показали себя старческая астения и ХБП.

По данным ROC-анализа с развитием смерти от всех причин было связано значение фактора фон Виллебранда  $> 187$  %, близкое к медиане в исследуемой когорте. Однако, при построении кривых выживаемости Каплан-Мейра была получена только тенденция, но не достоверная взаимосвязь между повышенным уровнем фактора фон Виллебранда и смертью.

В исследовании [180] авторы разделила больных на 4 группы в зависимости от возраста и бремени сопутствующей патологии. Наличие ХБП по данным авторов была связана со значительным ( $> 20\%$ ) увеличением риска смерти в течение 1 года наблюдения.

Многочисленные данные подтверждают отрицательное влияние ХБП 3 и более стадии перед операцией на смертность от всех причин и сердечно-сосудистой смертности в течение 1 год наблюдения [77,181–183].

При этом плохой прогноз больных с терминальной ХБП клинически очевиден и достаточно хорошо изучен. Так в исследовании [184] включившим 2075 больных, перенесших ТИАК, как с синусовым ритмом, так и с ФП, было показано, что терминальная ХБП была независимым предиктором 30-дневного

массивного/опасного для жизни кровотечения, сердечно-сосудистой смертности и смерти от несердечных причин в течение года наблюдения. Авторами выявлена наиболее неблагоприятная категория больных - это больные, имеющие сочетание ФП и хронического диализа, годовая смертности у этой категории больных достигала 71%.

В нашем исследовании было мало (3,9%) больных с СКФ менее 30 мл/мин, однако снижение ниже 60 мл/мин отмечалось практически у половины пациентов, что повышает актуальность изучения не только терминальной, но и умеренной дисфункции почек у больных, подвергаемых ТИАК. Наши данные согласуются с данными японских авторов [173], показавших, что не только терминальная, но и умеренная ХБП достоверно связана с повышением риска смерти в отдаленном периоде после ТИАК [185].

Обсуждая прогноз больных пожилого и старческого возраста, подвергаемых ТИАК, важным аспектом являются проявления старческой астении. Старческая астения - совокупность специфических гериатрических синдромов (саркопения, мультиморбидность, когнитивные и сенсорные нарушения, высокий риск падения), которые повышают частоту не только истинно сердечно-сосудистых осложнений, но и ухудшают так называемый функциональный статус и приводят к зависимости от постоянной помощи.

Для определения наличия и степени выраженности старческой астении проводится специальный осмотр, направленный на выявление физикальных, функциональных, психоэмоциональных и социальных особенностей людей пожилого и старческого возраста. Комплексная гериатрическая оценка представляет собой совокупность различных методов диагностики, которые ориентированы не столько на осуществление традиционной нозологической диагностики и выявление имеющихся у пациента заболеваний, сколько на изучение социального статуса и потенциальных рисков снижения качества жизни.

На данный момент нет однозначного метода диагностики старческой астении, но наиболее признанным и широко используемым является "фенотип старческой астении", разработанный L. Fried и соавторами. Согласно этому

подходу, старческая астения определяется наличием пяти основных признаков: 1) потеря массы тела (саркопения); 2) снижение силы мышц кисти (измеряемое с помощью динамометра); 3) выраженная усталость (необходимость усилий при выполнении обычных действий); 4) замедленная скорость движения; 5) недостаточная физическая активность. Если у пациента имеется три или более из этих признаков, можно говорить о старческой астении, в то время как один или два признака могут указывать на старческую преастению.

В настоящее время доступно несколько вариантов скрининговых шкал оценки старческой астении (опросник SARC-F, скрининг по шкале «Возраст не помеха», Скрининговый тест ВОЗ (ICOPE), шкала SPPB, шкала FRAIL). Нами использована шкала FRAIL, выбранная как наиболее удобная в практическом применении у тяжелых больных с тяжелым/критическим пороком сердца.

Частота распространенности старческой астении среди больных, подвергнутых ТИАК, высока и по данным ряда авторов составляет от 29 до 63%. Наши данные указывают, именно признаки старческой астении являлись независимым предиктором, как госпитальных кровотечений, так и развития неблагоприятного прогноза, включая смерть от всех причин и суммарную конечную точку (развитие хотя бы одного прогноз-определяющего события).

Недавние исследования показали, что предоперационная хрупкость является сильным предиктором 30-дневной смертности и поздней смертности среди пациентов, перенесших ТИАК [186]. Старческая астения также была связана с осложнениями в соответствии с критериями VARC: серьезные кровотечения, переливания крови, постоперационный делирий, острое повреждение почек и инфекции.

Текущие рекомендации ЕКО по лечению клапанных пороков сердца рекомендуют проведение ТИАК вместо открытой операции у пациентов высокого риска. Тем не менее, рекомендации по лечению клапанных пороков содержат очень мало указаний относительно скрининга и лечения хрупкости. Основываясь на полученных данных, мы рекомендуем включать хрупкость в традиционные

модели риска для прогнозирования ранних и поздних прогноз-определяющих событий, в том числе смертности.

Благодаря оценке хрупкости пациенты могут быть отобраны для предварительной подготовки к ТИАК, поскольку предоперационные мероприятия для уменьшения степени хрупкости могут быть полезны. Недавний мета-анализ [187] по предотвращению или снижению уровня хрупкости показали, что наиболее эффективными являются физическая активность и применение пищевых добавок. Эффективными мерами для снижения выраженности старческой астении, улучшения качества жизни, фона настроения были признаны физическая активность, применение пищевых добавок, психосоциальное и когнитивное обучение, а также фармакотерапия. В настоящее время проводится рандомизированное контролируемое исследование PERFORM-TAVR, в котором половина пожилых, астеничных кандидатов на ТИАК получают помощь, включающую комплекс домашних упражнений, прием богатых белком пищевых добавок.

Одним из принципов улучшения прогноза больных ФП, подвергаемых ТИАК, должно стать внедрение в стратификацию оценки признаков старческой астении, что позволит выделить наиболее уязвимых пациентов в специализированную группу, требующую обязательного патронажного наблюдения, включая наблюдение на дому.

## 5 ВЫВОДЫ

1. Обследованная когорта больных фибрилляцией предсердий и тяжелым/критическим стенозом устья аорты характеризуется пожилым и старческим возрастом (79 [73; 82,5] лет), высоким риском тромбоэмболических осложнений (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 5 [5-6] баллов), множеством сопутствующих заболеваний (индекс Charlson 8 [6-9] баллов) и высокой распространённостью старческой астении по шкале FRAIL, встречающейся у 51,2% больных.
2. Частота больших и клинически значимых кровотечений в период госпитализации для проведения транскатетерной имплантации аортального клапана составила 11,7%, большинство из них (66.7%) было из места пункции бедренной артерии. Независимыми предикторами кровотечений оказались женский пол, признаки старческой астении, применение терапии «моста» и сумма баллов по шкале ORBIT  $\geq 3$ .
3. Несмотря на увеличение частоты применения ушивающего устройства Perclose ProGlide с 3,7 до 25,3% за период с 2018 по 2022 годы, частота больших и клинически значимых периоперационных кровотечений не зависела от способа закрытия пункционных отверстий бедренной артерии.
4. Созданная нами шкала расчёта риска госпитальных клинически значимых и больших кровотечений представлена тремя показателями: женский пол - 4,5 балла, старческая астения - 3 балла, анемия - 2,5 балла. Сумма баллов  $> 4,5$  указывает на высокий риск геморрагических осложнений. Данная шкала имеет преимущество перед шкалами ATRIA, ORBIT и HAS-BLED у обследованных больных фибрилляцией предсердий, подвергнутых операции транскатетерной имплантации аортального клапана.
5. Медиана длительности отмены прямых оральных антикоагулянтов перед операцией транскатетерной имплантации аортального клапана составила 60 [47,5-72] часов, у 19,2% пациентов ФП концентрация ПОАК превышала 30 нг/пкл, что ассоциировалось с наличием хронической болезни почек 3 и более стадии. Связи концентрации ПОАК с частотой периоперационных кровотечений выявлено не было.

6. У больных ФП и перенесенной операцией транскатетерной имплантации аортального клапана в отдаленном послеоперационном периоде самым частым прогноз-определяющим событием были большие и клинически значимые кровотечения (10,13 на 100 пац/лет). Каждое пятое (19%) кровотечение было фатальным.

7. Клиническим предиктором кровотечений у пациентов с ФП, переживших операцию ТИАК в отдаленном послеоперационном периоде показало себя применение многокомпонентной антитромботической терапии. Уровень ММП-9, превышающий 54,8 нг/мл со 100% чувствительностью и 35% специфичностью продемонстрировал связь с риском кровотечений.

8. У пациентов с ФП и перенесенной операцией транскатетерной имплантации аортального клапана в отдаленном послеоперационном периоде частота тромбоемболических осложнений составила 5,3 на 100 пац/лет. Наличие хронической болезни почек 3 и более стадии повышало шанс развития тромбоемболических осложнений в 5,4 раза.

9. У больных ФП и перенесенной операцией транскатетерной имплантации аортального клапана в отдаленном послеоперационном периоде частота смерти от всех причин составила 8,68 на 100 пац/лет. Независимыми предикторами смерти оказались старческая астения по шкале FRAIL и хроническая болезнь почек 3 и более стадии. Уровень фактора фон Виллебранда превышающий 187 % продемонстрировал связь с риском смерти от всех причин (100% чувствительность, 59,5% специфичность).

10. У пациентов с ФП и стенозом устья аорты в отдаленном послеоперационном периоде после операции транскатетерной имплантации аортального клапана суммарная частота всех прогноз-определяющих событий составила 19,78 на 100 пац/лет. Предикторами прогноз-определяющих событий оказались признаки старческой астении по шкале FRAIL и хроническая болезнь почек 3 и более стадии.



## **6 ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Следует отказаться от рутинного применения терапии «моста», заключающейся в назначении низкомолекулярного гепарина на время отмены перорального антикоагулянта, при предоперационной подготовке к операции транскатетерной имплантации аортального клапана у больных фибрилляцией предсердий.
2. У больных ФП, подвергаемых операции ТИАК с целью выявления пациентов с высоким периоперационным геморрагическим риском необходимо оценить наличие признаков хронической анемии (по шкале ВОЗ) и старческой астении (по шкале FRAIL).
3. В связи с высоким риском смерти от всех причин больных ФП, переживших операцию ТИАК и имеющих признаки старческой астении, целесообразно выделить в особую группу, нуждающуюся в патронажном наблюдении на амбулаторном этапе.

## **7 СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

**АВК** – антагонисты витамина К

**АГ** – артериальная гипертония

**АК** – аортальный клапан

**АКГ** – антикоагулянт

**АКТ** – антикоагулянтная терапия

**АКШ** – аорто-коронарное шунтирование

**АПАНК** – атеросклероз периферических артерий нижних конечностей

**АСК** – ацетилсалициловая кислота

**АТ** – антитромботическая терапия

**Б/КЗ** – большие и клинически-значимые

**БЦА** – брахиоцефальные артерии

**ВОЗ** – всемирная организация здравоохранения

**ВТЭО** – венозные тромбоэмболические осложнения

**ГО** – геморрагические осложнения

**ДАТТ** – двойная антитромбоцитарная терапия

**ДИ** – доверительный интервал

**ЕКО** – Европейское кардиологическое общество

**ЖКК** – желудочно-кишечное кровотечение

**ЖКТ** – желудочно-кишечный тракт

**ИБС** – ишемическая болезнь сердца

**ИИ** – ишемический инсульт

**ИКР** – интерквартильный размах

**ИМ** – инфаркт миокарда

**ИМТ** – индекс массы тела

**ИФА** – иммуноферментный анализ

**КлКр** – клиренс креатинина

**ЛПНП** – липопротеиды низкой плотности

**МАТ** – многокомпонентная антитромботическая терапия

**ММП** – матриксные металлопротеиназы

**МНО** – международное нормализованное отношение  
**МРТ** – магнитно-резонансная томография  
**НМИЦК** – национальный медицинский исследовательский центр кардиологии  
**НПВС** – нестероидные противовоспалительные средства  
**ОКС** – острый коронарный синдром  
**ОШ** – отношение шансов  
**ПОАК** – прямые оральные антикоагулянты  
**РКИ** – рандомизированное клиническое исследование  
**СКФ** – скорость клубочковой фильтрации  
**СН** – сердечная недостаточность  
**ССО** – сердечно-сосудистые осложнения  
**ССС** – сердечно-сосудистая смерть  
**СУА** – стеноз устья аорты  
**США** – Соединённые Штаты Америки  
**ТАТ** – тройная антитромботическая терапия  
**ТИАК** – транскатетерная имплантация аортального клапана  
**ТО** – тромботические осложнения  
**ТЭЛА** – тромбоэмболия легочной артерии  
**ФВ** – фракция выброса  
**ФП** – фибрилляция предсердий  
**ХБП** – хроническая болезнь почек  
**ХСН** – хроническая сердечная недостаточность  
**ЧКВ** – чрескожное коронарное вмешательство  
**ЭКГ** – электрокардиограмма  
**ЭхоКГ** – эхокардиографическое исследование

**ABC** – Atrial fibrillation Better Care [includes A (avoid stroke), B (better symptom control), and C (cardiovascular risk factors and comorbid conditions management)]

**ACTIVE W** – Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for Prevention of Vascular Events, W – warfarin

**ADAPT DES** – Assessment of Dual AntiPlatelet Therapy with Drug-Eluting Stents

**ARISTOTLE** – Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation

**ATLAS ACS – TIMI 51** – Anti-Xa Therapy to Lower Cardiovascular Events in Addition to Standard Therapy in Subjects with Acute Coronary Syndrome – Thrombolysis In Myocardial Infarction 51

**ATRIA** – Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation

**AUC** – area under the curve – площадь под кривой

**AUGUSTUS** – Antithrombotic Therapy after Acute Coronary Syndrome or PCI in Atrial Fibrillation

**AVERROES** – Apixaban Versus Acetylsalicylic Acid (ASA) to Prevent Stroke in Atrial Fibrillation Patients Who Have Failed or Are Unsuitable for Vitamin K Antagonist Treatment

**BARC** – Bleeding Academic Research Consortium – академическое сообщество по кровотечениям

**CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc** – Congestive heart failure, Hypertension, Age  $\geq 75$  years (2 points), Diabetes, Stroke (2 points)–Vascular disease, Age 65–74, Sex category (female)

**CKD-EPI** – Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

**DAPT** – Dual Antiplatelet Therapy

**ENGAGE AF-TIMI 48** – Effective aNticoaGulation with factor XA next GEneration in Atrial Fibrillation-Thrombolysis In Myocardial Infarction 48

**ENTRUST-AF PCI** – EdoxabaN TRreatment versUS VKA in paTients with AF undergoing PCI

**EXCEL** – Evaluation of XIENCE Versus Coronary Artery Bypass Surgery for Effectiveness of Left Main Revascularization

**GARFIELD-AF** – Global Anticoagulant Registry in the FIELD – Atrial Fibrillation

**GDF-15** – Growth differentiation factor 15 – ростовой фактор дифференцировки 15

**GLORIA-AF** – Global *Registry* on Long-Term Oral Anti-thrombotic Treatment In Patients With Atrial Fibrillation

**HAS-BLED** – Hypertension, abnormal renal and liver function (1 point each), stroke, bleeding history or predisposition, labile INR, elderly (>65 years), drugs and alcohol (1 point each)

**HEMORR<sub>2</sub>HAGES** – Hepatic or renal disease, ethanol (alcohol) abuse, malignancy history, older (age >75), reduced platelet count or function, rebleeding risk, hypertension, anemia, genetic factors, excessive fall risk, stroke history

**HR** – hazard ratio – отношение рисков

**ISAR-TRIPLE** – Triple Therapy in Patients on Oral Anticoagulation After Drug Eluting Stent Implantation

**ISTH** – International Society of Thrombosis and Hemostasis

**MDRD** – Modification of Diet n Renal Disease

**Med** – median – медиана

**MIC-1** – Macrophage Inhibitory Cytokine 1 – цитокин-1, ингибирующий макрофаги

**NT-proBNP** – N-terminal pro-B-type natriuretic peptide

**ORBIT-AF II** – Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation II

**PARIS** – The Patterns of non-Adherence to Anti-Platelet Regimen in Stented Patients

**PIONEER AF-PCI** – OPen-Label, Randomized, Controlled, Multicenter Study ExplorIng TwO TreatmeNt StratEgiEs of Rivaroxaban and a Dose-Adjusted Oral Vitamin K Antagonist Treatment Strategy in Subjects with Atrial Fibrillation who Undergo Percutaneous Coronary Intervention

**PLATO** – PLATelet inhibition and patient Outcomes

**PRECISE-DAPT** – PREdicting bleeding Complications In patients undergoing Stent implantation and subsEquent Dual Anti Platelet Therapy

**Q** – quartile – квартиль распределения

**REDUAL-PCI** – Randomized Evaluation of Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran versus Triple Therapy with Warfarin in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention

**REGATTA-2** – REGistry of Long-term AnTithrombotic TherApy-2

**RE-LY** – Randomized Evaluation of Long Term Anticoagulant Therapy

**ROCKET AF** – Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation

**SOURCE XT**

**SPORTIF III, IV** – Stroke Prevention using an ORal direct Thrombin Inhibitor in atrial Fibrillation

**SYNTAX** – SYNergy Between PCI With TAXUS and Cardiac Surgery

**TIMI** – Thrombolysis In Myocardial Infarction

**TRANSLATE-ACS** – The TRANSLATE-ACS Study: Treatment With ADP Receptor Inhibitors: Longitudinal Assessment of Treatment Patterns and Events After Acute Coronary Syndrome

**TTR** – Time in Therapeutical Range – время нахождения значений МНО в терапевтическом диапазоне

**VWF** – Фактор фон Виллебранда

**vs** – versus – против

**WARIS II** – Warfarin-Aspirin Reinfarction Study

**WAR-STENT** – WARFARIN AND CORONARY STENTING

**WOEST** – What is the Optimal antiplatElet and anticoagulant therapy in patients with oral anticoagulation and coronary StenTing

## 8 СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.

1. Brener M.I. Atrial Fibrillation Is Associated With Mortality in Intermediate Surgical Risk Patients With Severe Aortic Stenosis: Analyses From the PARTNER 2A and PARTNER S3i Trials / Brener M.I., George I., Kosmidou I. et al. // *J. Am. Heart Assoc.* – 2021. – Vol. 10. – № 7. – P. e019584.
2. Kodali S.K. Two-year outcomes after transcatheter or surgical aortic-valve replacement / Kodali S.K., Williams M.R., Smith C.R. et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2012. – Vol. 366. – № 18. – P. 1686–1695.
3. Yakubov S.J. 2-Year Outcomes After Iliofemoral Self-Expanding Transcatheter Aortic Valve Replacement in Patients With Severe Aortic Stenosis Deemed Extreme Risk for Surgery / Yakubov S.J., Adams D.H., Watson D.R. et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2015. – Vol. 66. – № 12. – P. 1327–1334.
4. Summers M.R. Prosthetic Valve Endocarditis After TAVR and SAVR: Insights From the PARTNER Trials / Summers M.R., Leon M.B., Smith C.R. et al. // *Circulation.* – 2019. – Vol. 140. – № 24. – P. 1984–1994.
5. Vahanian A. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease / Vahanian A., Beyersdorf F., Praz F. et al. // *Eur. Heart J.* – 2022. – Vol. 43. – № 7. – P. 561–632.
6. Sun Y. Meta-analysis of Predictors of Early Severe Bleeding in Patients Who Underwent Transcatheter Aortic Valve Implantation / Sun Y., Liu X., Chen Z. et al. // *Am. J. Cardiol.* – 2017. – Vol. 120. – № 4. – P. 655–661.
7. Shaw J.R. Predictors of preprocedural direct oral anticoagulant levels in patients having an elective surgery or procedure / Shaw J.R., Li N., Vanassche T. et al. // *Blood Adv.* – 2020. – Vol. 4. – № 15. – P. 3520–3527.
8. Tan J. Impact of the metalloproteinase-9/tissue inhibitor of metalloproteinase-1 system on large arterial stiffness in patients with essential hypertension / Tan J., Hua Q., Xing X., Wen J., Liu R., Yang Z. // *Hypertens Res.* – 2007. – Vol. 30. – № 10. – P. 959–963.

9. Lopes J. Type VIII collagen mediates vessel wall remodeling after arterial injury and fibrous cap formation in atherosclerosis / Lopes J., Adiguzel E., Gu S. et al. // *Am. J. Pathol.* – 2013. – Vol. 182. – № 6. – P. 2241–2253.
10. Goh V.J. Novel Index of Maladaptive Myocardial Remodeling in Hypertension / Goh V.J., Le T.T., Bryant J. et al. // *Circ. Cardiovasc. Imaging.* – 2017. – Vol. 10. – № 9. – P. e006840.
11. Longo G.M. Matrix metalloproteinases 2 and 9 work in concert to produce aortic aneurysms / Longo G.M., Xiong W., Greiner T.C., Zhao Y., Fiotti N., Baxter B.T. // *J Clin Invest.* – 2002. – Vol. 110. – № 5. – P. 625–632.
12. Siefert S.A. Matrix metalloproteinases in vascular physiology and disease / Siefert S.A., Sarkar R. // *Vascular.* – 2012. – Vol. 20. – № 4. – P. 210–216.
13. Sannino A. Frequency of and Prognostic Significance of Atrial Fibrillation in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Implantation / Sannino A., Stoler R.C., Lima B., et al. // *Am J Cardiol.* – 2016. – Vol. 118. – № 10. – P. 1527–1532.
14. Hioki H. Timing of Susceptibility to Mortality and Heart Failure in Patients With Preexisting Atrial Fibrillation After Transcatheter Aortic Valve Implantation / Hioki H., Watanabe Y., Kozuma K., et al. // *Am J Cardiol.* – 2017. – Vol. 120. – № 9. – P. 1618–1625.
15. Osnabrugge R.L.J. Aortic stenosis in the elderly: disease prevalence and number of candidates for transcatheter aortic valve replacement: a meta-analysis and modeling study / Osnabrugge R.L.J., Mylotte D., Head S.J., et al. // *J Am Coll Cardiol.* – 2013. – Vol. 62. – № 11. – P. 1002–1012.
16. Miyasaka Y. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence / Miyasaka Y., Barnes M.E., Gersh B.J., et al. // *Circulation.* – 2006. – Vol. 114. – № 2. – P. 119–125.
17. Heeringa J. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study / Heeringa J., van der Kuip D.A.M., Hofman A., et al. // *Eur Heart J.* – 2006. – Vol. 27. – № 8. – P. 949–953.



18. Naccarelli G.V. Increasing prevalence of atrial fibrillation and flutter in the United States / Naccarelli G.V., Varker H., Lin J., Schulman K.L. // *Am J Cardiol.* – 2009. – Vol. 104. – № 11. – P. 1534–1539.
19. Голицын С.П. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий / Голицын С.П., Панченко Е.П., Кропачева Е.С., и другие. // *Евразийский Кардиологический Журнал.* – 2019. – № 4. – С. 4–85.
20. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation // *Arch Intern Med.* – 1994. – Vol. 154. – № 13. – P. 1449.
21. Nicolau A.M. Efficacy and safety of edoxaban compared with warfarin according to the burden of diseases in patients with atrial fibrillation: insights from the ENGAGE AF–TIMI 48 trial / Nicolau A.M., Corbalan R., Nicolau J.C. et al // *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* – 2020. – Vol. 6. – № 3. – P. 167–175.
22. Kawashima H. Direct oral anticoagulants versus vitamin K antagonists in patients with atrial fibrillation after TAVR / Kawashima H., Watanabe Y., Hioki H. et al // *JACC Cardiovasc Interv.* – 2020. – Vol. 13. – № 22. – P. 2587–2597.
23. Hohmann C. Real–World Anticoagulatory Treatment After Transcatheter Aortic Valve Replacement: A Retrospective, Observational Study on 4,800 Patients / Hohmann C., Ludwig M., Walker J., et al // *Front Cardiovasc Med.* – 2021. – Vol. 8. – P. 1–9.
24. Zembala–John J. POL–TAVI – Polish Registry of Transcatheter Aortic Valve Implantation – simple tool, great value, rationale and design / Zembala–John J., Wilczek K., Tobota Z. et al // *Kardiochir Torakochirurgia Pol.* – 2016. – Vol. 13. – № 4. – P. 309–315.
25. Choi Y. Long–Term Maintenance of Sinus Rhythm Is Associated with Favorable Echocardiographic Remodeling and Improved Clinical Outcomes after Transcatheter Aortic Valve Replacement / Choi Y., Hwang B.H., Oh G.C. et al // *J Clin Med Res.* – 2022. – Vol. 11. – № 5. – P 1330.
26. Herold J. Analysis of cardiovascular mortality, bleeding, vascular and cerebrovascular events in patients with atrial fibrillation vs. sinus rhythm undergoing transfemoral Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVR) / Herold J., Herold–

- Vlanti V., Sherif M. et al // *BMC Cardiovasc Disord.* – 2017. – Vol. 17. – № 1. – P. 298.
27. Greve A.M. Prognostic importance of atrial fibrillation in asymptomatic aortic stenosis: the Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis study / Greve A.M., Gerds E., Boman K. et al // *Int J Cardiol.* – 2013. – Vol. 166. – № 1. – P. 72–76.
28. Burup Kristensen C. Atrial fibrillation in aortic stenosis—echocardiographic assessment and prognostic importance / Burup Kristensen C., Jensen J.S., Sogaard P., Carstensen H.G., Mogelvang R. // *Cardiovasc Ultrasound.* – 2012. – Vol. 10. – P. 38.
29. Levy F. Determinants and prognosis of atrial fibrillation in patients with aortic stenosis / Levy F., Rusinaru D., Maréchaux S., Charles V., Peltier M., Tribouilloy C. // *Am J Cardiol.* – 2015. – Vol. 116. – № 10. – P. 1541–1546.
30. Hufnagel C.A. Aortic plastic valvular prosthesis / Hufnagel C.A. // *Bull Georgetown Univ Med Cent.* – 1951. – Vol. 4. – № 5. – P. 128–130.
31. Петровский Б.В. Протезирование клапанов сердца / Петровский Б.В., Соловьев Г.М., Шумаков В.И. // *Медицина.* – 1966. – 232 с.
32. Gehlot A. Aortic valve replacement in patients aged eighty years and older: early and long-term results / Gehlot A., Mullany C.J., Ilstrup D. et al // *J Thorac Cardiovasc Surg.* – 1996. – Vol. 111. – № 5. – P. 1026–1036.
33. Sundt T.M. Quality of life after aortic valve replacement at the age of >80 years / Sundt T.M., Bailey M.S., Moon M.R. et al // *Circulation.* – 2000. – Vol. 102. – № 19. – Suppl 3. – P. III70–4.
34. Vahanian A. Risk stratification of patients with aortic stenosis / Vahanian A., Otto C.M. // *Eur Heart J.* – 2010. – Vol. 31. – № 4. – P. 416–423.
35. Cribier A. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description / Cribier A., Eltchaninoff H., Bash A. et al // *Circulation.* – 2002. – Vol. 106. – № 24. – P. 3006–3008.
36. Adams D.H. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis / Adams D.H., Popma J.J., Reardon M.J. et al // *N Engl J Med.* – 2014. – Vol. 371. – № 10. – P. 967–968.

37. Baumgartner H. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease / Baumgartner H., Falk V., Bax J.J. et al // *Kardiol Pol.* – 2018. – Vol. 76. – № 1. – P. 1–62.
38. Nishimura R.A. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines / Nishimura R.A., Otto C.M., Bonow R.O. et al // *Circulation.* – 2017. – Vol. 135. – № 25. – P. e1159–e1195.
39. Bassand J.P. GARFIELD–AF: a worldwide prospective registry of patients with atrial fibrillation at risk of stroke / Bassand J.P., Apenteng P.N., Atar D. et al // *Future Cardiol.* – 2021. – Vol. 17. – № 1. – P. 19–38.
40. Bayer V. Global Oral Anticoagulation Use Varies by Region in Patients With Recent Diagnosis of Atrial Fibrillation: The GLORIA–AF Phase III Registry / Bayer V., Kotalczyk A., Kea B. et al // *J Am Heart Assoc.* – 2022. – Vol. 11. – № 6. – P. e023907.
41. Steinberg B.A. International trends in clinical characteristics and oral anticoagulation treatment for patients with atrial fibrillation: Results from the GARFIELD–AF, ORBIT–AF I, and ORBIT–AF II registries / Steinberg B.A., Gao H., Shrader P., et al. // *Am Heart J.* – 2017. – Vol. 194. – P. 132–140.
42. Ruff C.T. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta–analysis of randomised trials / Ruff C.T., Giugliano R.P., Braunwald E., et al. // *Lancet.* – 2014. – Vol. 383. – № 9921. – P. 955–962.
43. Becattini C. Major bleeding with vitamin K antagonists or direct oral anticoagulants in real–life / Becattini C., Franco L., Beyer–Westendorf J., et al. // *Int J Cardiol.* – 2017. – Vol. 227. – P. 261–266.
44. Abdul–Jawad Altisent O. Warfarin and Antiplatelet Therapy Versus Warfarin Alone for Treating Patients With Atrial Fibrillation Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement / Abdul–Jawad Altisent O., Durand E., Muñoz–García A.J., et al. // *JACC Cardiovasc Interv.* – 2016. – Vol. 9. – № 16. – P. 1706–1717.

45. Nijenhuis V.J. Anticoagulation with or without Clopidogrel after Transcatheter Aortic–Valve Implantation / Nijenhuis V.J., Brouwer J., Delewi R., et al. // *N Engl J Med.* – 2020. – Vol. 382. – № 18. – P. 1696–1707.
46. Zhu Y. Comparing anticoagulation therapy alone versus anticoagulation plus single antiplatelet drug therapy after transcatheter aortic valve implantation in patients with an indication for anticoagulation: a systematic review and meta–analysis / Zhu Y., Meng S., Chen M., et al. // *Cardiovasc Drugs Ther.* – 2021. – Vol. 35. – № 5. – P. 995–1002.
47. Yokoyama Y. Anticoagulation With or Without Antiplatelet Therapy Following Transcatheter Aortic Valve Replacement for Patients With Atrial Fibrillation: A Meta–Analysis / Yokoyama Y., Briasoulis A., Takagi H., Kuno T. // *Cardiovasc Revasc Med.* – 2021. – Vol. 24. – P. 42–47.
48. Van Mieghem N.M. Edoxaban versus Vitamin K Antagonist for Atrial Fibrillation after TAVR / Van Mieghem N.M., Unverdorben M., Hengstenberg C., et al. // *N Engl J Med.* – 2021. – Vol. 385. – № 23. – P. 2150–2160.
49. Steffel J. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non–vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation / Steffel J., Verhamme P., Potpara T.S., et al. // *Eur Heart J.* – 2018. – Vol. 39. – № 16. – P. 1330–1393.
50. Панченко Е.П. Протокол ведения пациентов, нуждающихся в длительном приеме антитромботической терапии, при инвазивных вмешательствах / Е.П. Панченко, А.Л. Комаров, Е.С. Кропачёва, А.Б. Добровольский // *Кардиологический вестник* – 2020. – № 2. – С. 63–77
51. Hindricks G. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for 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 / Hindricks G., Potpara T., Dagres N., et al. // *Eur Heart J.* – 2021. – Vol. 42. – № 5. – P. 373–498.

52. Douketis J.D. Perioperative bridging anticoagulation during dabigatran or warfarin interruption among patients who had an elective surgery or procedure. Substudy of the RE-LY trial / Douketis J.D., Healey J.S., Brueckmann M., et al. // *Thromb Haemost.* – 2015. – Vol. 113. – № 3. – P. 625–632.
53. Beyer–Westendorf J. Peri–interventional management of novel oral anticoagulants in daily care: results from the prospective Dresden NOAC registry / Beyer–Westendorf J., Gelbricht V., Förster K., et al. // *Eur Heart J.* – 2014. – Vol. 35. – № 28. – P. 1888–1896.
54. Nazha B. Periprocedural Outcomes of Direct Oral Anticoagulants Versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation / Nazha B., Pandya B., Cohen J., et al. // *Circulation.* – 2018. – Vol. 138. – № 14. – P. 1402–1411.
55. Миронова А.И. Антитромботическая терапия у больных, нуждающихся в транскатетерной имплантации аортального клапана / А.И. Миронова, Е.С. Кропачева, А.Е. Комлев, М.И. Макеев, Т.Э. Имаев, Е.П. Панченко // *Кардиологический вестник.* – 2021. – Т. 16. – №3. – С. 7–14.
56. Shoeb M. Assessing bleeding risk in patients taking anticoagulants / Shoeb M., Fang M.C. // *J. Thromb. Thrombolysis.* – 2013. – Vol. 35. – № 3. – P. 312–319.
57. Maan A. Impact of atrial fibrillation on outcomes in patients who underwent transcatheter aortic valve replacement / Maan A., Heist E.K., Passeri J., et al. // *Am. J. Cardiol.* – 2015. – Vol. 115. – № 2. – P. 220–226.
58. Stortecky S. Atrial fibrillation and aortic stenosis: impact on clinical outcomes among patients undergoing transcatheter aortic valve implantation / Stortecky S., Buellfeld L., Wenaweser P., et al. // *Circ. Cardiovasc. Interv.* – 2013. – Vol. 6. – № 1. – P. 77–84.
59. Tarantini G. Prevalence and Impact of Atrial Fibrillation in Patients With Severe Aortic Stenosis Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement: An Analysis From the SOURCE XT Prospective Multicenter Registry / Tarantini G., Mojoli M., Windecker S., et al. // *JACC Cardiovasc. Interv.* – 2016. – Vol. 9. – № 9. – P. 937–946.

60. Leon M.B. Transcatheter aortic–valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery / Leon M.B., Smith C.R., Mack M., et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2010. – Vol. 363. – № 17. – P. 1597–1607.
61. Adams D.H. Transcatheter aortic–valve replacement with a self–expanding prosthesis / Adams D.H., Popma J.J., Reardon M.J., et al. // *N Engl J Med.* – 2014. – Vol. 370. – № 19. – P. 1790–1798.
62. Smith C.R. Transcatheter versus surgical aortic–valve replacement in high–risk patients / Smith C.R., Leon M.B., Mack M.J., et al. // *N Engl J Med.* – 2011. – Vol. 364. – № 23. – P. 2187–2198.
63. Leon M.B. Transcatheter or surgical aortic–valve replacement in intermediate–risk patients / Leon M.B., Smith C.R., Mack M.J., et al. // *N Engl J Med.* – 2016. – Vol. 374. – № 17. – P. 1609–1620.
64. Reardon M.J. Surgical or Transcatheter Aortic–Valve Replacement in Intermediate–Risk Patients / Reardon M.J., Van Mieghem N.M., Popma J.J., et al. // *N Engl J Med.* – 2017. – Vol. 376. – № 14. – P. 1321–1331.
65. Mack M.J. Transcatheter Aortic–Valve Replacement with a Balloon–Expandable Valve in Low–Risk Patients / Mack M.J., Leon M.B., Thourani V.H., et al. // *N Engl J Med.* – 2019. – Vol. 380. – № 18. – P. 1695–1705.
66. Popma J.J. Transcatheter Aortic–Valve Replacement with a Self–Expanding Valve in Low–Risk Patients / Popma J.J., Deeb G.M., Yakubov S.J., et al. // *N Engl J Med.* – 2019. – Vol. 380. – № 18. – P. 1706–1715.
67. Thyregod H.G.H. Transcatheter Versus Surgical Aortic Valve Replacement in Patients With Severe Aortic Valve Stenosis: 1–Year Results From the All–Comers NOTION Randomized Clinical Trial / Thyregod H.G.H., Steinbrüchel D.A., Ihlemann N., et al. // *J Am Coll Cardiol.* – 2015. – Vol. 65. – № 20. – P. 2184–2194.
68. Sedaghat A. Long–term follow–up after stent graft placement for access–site and access–related vascular injury during TAVI – The Bonn–Copenhagen experience / Sedaghat A., Hansen K.L., Schahab N., et al. // *Int J Cardiol.* – 2019. – Vol. 281. – P. 42–46.

69. Piccolo R. Frequency, Timing, and Impact of Access–Site and Non–Access–Site Bleeding on Mortality Among Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement / Piccolo R., Pilgrim T., Franzone A., et al. // *JACC Cardiovasc Interv.* – 2017. – Vol. 10. – № 14. – P. 1436–1446.
70. Dangas G.D. Bleeding After Aortic Valve Replacement Matters: Important Mortality Risk / Dangas G.D., Mehran R. // *JACC Cardiovasc Interv.* – 2017. – Vol. 10. – № 14. – P. 1447–1448.
71. Wang J. Risk Factors for Post–TAVI Bleeding According to the VARC–2 Bleeding Definition and Effect of the Bleeding on Short–Term Mortality: A Meta–analysis / Wang J., Yu W., Jin Q., et al. // *Can J Cardiol.* – 2017. – Vol. 33. – № 4. – P. 525–534.
72. Auffret V. Predictors of Early Cerebrovascular Events in Patients With Aortic Stenosis Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement / Auffret V., Regueiro A., Del Trigo M., et al. // *J Am Coll Cardiol.* – 2016. – Vol. 68. – № 7. – P. 673–684.
73. Vavuranakis M. Atrial Fibrillation During or After TAVI: Incidence, Implications and Therapeutical Considerations / Vavuranakis M., Kolokathis A.M., Vrachatis D.A., et al. // *Curr Pharm Des.* – 2016. – Vol. 22. – № 13. – P. 1896–1903.
74. Bapat V.N. Surgical Explantation After TAVR Failure: Mid–Term Outcomes From the EXPLANT–TAVR International Registry / Bapat V.N., Zaid S., Fukuhara S., et al. // *JACC Cardiovasc Interv.* – 2021. – Vol. 14. – № 18. – P. 1978–1991.
75. Möllmann H. Real–world experience using the ACURATE neo prosthesis: 30–day outcomes of 1,000 patients enrolled in the SAVI TF registry / Möllmann H., Hengstenberg C., Hilker M., et al. // *EuroIntervention.* – 2018. – Vol. 13. – № 15. – P. e1764–e1770.
76. Sannino A. A meta–analysis of the impact of pre–existing and new–onset atrial fibrillation on clinical outcomes in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation / Sannino A., Gargiulo G., Schiattarella G.G., et al. // *EuroIntervention.* – 2016. – Vol. 12. – № 8. – P. e1047–e1056.

77. Mojoli M. Impact of atrial fibrillation on outcomes of patients treated by transcatheter aortic valve implantation: A systematic review and meta-analysis / Mojoli M., Gersh B.J., Barioli A., et al. // *Am Heart J.* – 2017. – Vol. 192. – P. 64–75.
78. Schymik G. European experience with the second-generation Edwards SAPIEN XT transcatheter heart valve in patients with severe aortic stenosis: 1-year outcomes from the SOURCE XT Registry / Schymik G., Lefèvre T., Bartorelli A.L., et al. // *JACC Cardiovasc Interv.* – 2015. – Vol. 8. – № 5. – P. 657–669.
79. van Ryn J. Dabigatran etexilate—a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity / van Ryn J., Stangier J., Haertter S., et al. // *Thromb Haemost.* – 2010. – Vol. 103. – № 6. – P. 1116–1127.
80. Hapgood G. The effect of dabigatran on the activated partial thromboplastin time and thrombin time as determined by the Hemoclot thrombin inhibitor assay in patient plasma samples / Hapgood G., Butler J., Malan E., Chunilal S., Tran H. // *Thromb Haemost.* – 2013. – Vol. 110. – № 2. – P. 308–315.
81. Douxfils J. Comparison of calibrated chromogenic anti-Xa assay and PT tests with LC-MS/MS for the therapeutic monitoring of patients treated with rivaroxaban / Douxfils J., Tamigniau A., Chatelain B., et al. // *Thromb Haemost.* – 2013. – Vol. 110. – № 4. – P. 723–731.
82. Tripodi A. Which test to use to measure the anticoagulant effect of rivaroxaban: the prothrombin time test / Tripodi A. // *J Thromb Haemost.* – 2013. – Vol. 11. – № 4. – P. 576–578.
83. Samama M.M. Which test to use to measure the anticoagulant effect of rivaroxaban: the anti-factor Xa assay / Samama M.M. // *J Thromb Haemost.* – 2013. – Vol. 11. – № 4. – P. 579–580.
84. Douxfils J. Impact of apixaban on routine and specific coagulation assays: a practical laboratory guide / Douxfils J., Chatelain C., Chatelain B., Dogné J.M., Mullier F. // *Thromb Haemost.* – 2013. – Vol. 110. – № 2. – P. 283–294.
85. Миронова А.И. Современные возможности и перспективы в оценке антикоагулянтного эффекта прямых оральных антикоагулянтов / А.И. Миронова,



Е.С. Кропачева, А.Б. Добровольский, Е.В. Титаева, Е.П. Панченко // Атеротромбоз. 2022. – Т. 12. – №1. – С. 20–28.

86. Godier A. Predictors of pre-procedural concentrations of direct oral anticoagulants: a prospective multicentre study / Godier A., Dincq A.S., Martin A.C., et al. // Eur Heart J. – 2017. – Vol. 38. – № 31. – P. 2431–2439.

87. Fox V. Direct oral anticoagulants and cardiac surgery: A descriptive study of preoperative management and postoperative outcomes / Fox V., Kleikamp A., Dittrich M., et al. // J Thorac Cardiovasc Surg. – 2021. – Vol. 161. – № 5. – P. 1864–1874.e2.

88. Hankey GJ. Dabigatran etexilate: a new oral thrombin inhibitor / Hankey G.J., Eikelboom J.W. // Circulation. – 2011. – Vol. 123. – № 13. – P. 1436–1450.

89. Harder S. Renal profiles of anticoagulants / Harder S. // J Clin Pharmacol. – 2012. – Vol. 52. – № 7. – P. 964–975.

90. Reilly P.A. The effect of dabigatran plasma concentrations and patient characteristics on the frequency of ischemic stroke and major bleeding in atrial fibrillation patients: the RE-LY Trial (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) / Reilly P.A., Lehr T., Haertter S., et al. // J Am Coll Cardiol. – 2014. – Vol. 63. – № 4. – P. 321–328.

91. Cirincione B. Population Pharmacokinetics of Apixaban in Subjects With Nonvalvular Atrial Fibrillation / Cirincione B., Kowalski K., Nielsen J., et al. // CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol. – 2018. – Vol. 7. – № 11. – P. 728–738.

92. Schellings M.W.M. Determination of dabigatran and rivaroxaban by ultra-performance liquid chromatography–tandem mass spectrometry and coagulation assays after major orthopaedic surgery / Schellings M.W.M., Boonen K., Schmitz E.M.H., et al. // Thromb Res. – 2016. – Vol. 139. – P. 128–134.

93. Qamar A. Oral Anticoagulation in Patients With Liver Disease / Qamar A., Vaduganathan M., Greenberger N.J., Giugliano R.P. // J Am Coll Cardiol. – 2018. – Vol. 71. – № 19. – P. 2162–2175.

94. Kubitzka D. Effect of hepatic impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of a single dose of rivaroxaban, an oral, direct Factor Xa inhibitor /

- Kubitza D., Roth A., Becka M., et al. // *Br J Clin Pharmacol.* – 2013. – Vol. 76. – № 1. – P. 89–98.
95. Martinez M. Treatment of acute portal vein thrombosis by nontraditional anticoagulation / Martinez M., Tandra A., Vuppalanchi R. // *Hepatology.* – 2014. – Vol. 60. – № 1. – P. 425–426.
96. Ziviello F. HAS–BLED score and actual bleeding in elderly patients undergoing transcatheter aortic valve implantation / Ziviello F., Pilgrim T., Kroon H., et al. // *Minerva Med.* – 2020. – Vol. 111. – № 3. – P. 203–212.
97. O’Brien E.C. The ORBIT bleeding score: a simple bedside score to assess bleeding risk in atrial fibrillation / O’Brien E.C., Simon D.N., Thomas L.E., et al. // *Eur Heart J.* – 2015. – Vol. 36. – № 46. – P. 3258–3264.
98. Fang M.C. A new risk scheme to predict warfarin–associated hemorrhage: The ATRIA (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation) Study / Fang M.C., Go A.S., Chang Y., et al. // *J Am Coll Cardiol.* – 2011. – Vol. 58. – № 4. – P. 395–401.
99. Arangalage D. Agreement between the new EuroSCORE II, the Logistic EuroSCORE, and the Society of Thoracic Surgeons score: implications for transcatheter aortic valve implantation / Arangalage D., Cimadevilla C., Alkhoder S., et al. // *Arch Cardiovasc Dis.* – 2014. – Vol. 107. – № 6–7. – P. 353–360.
100. Watanabe Y. Is EuroSCORE II better than EuroSCORE in predicting mortality after transcatheter aortic valve implantation? / Watanabe Y., Hayashida K., Lefèvre T., et al. // *Catheter Cardiovasc Interv.* – 2013. – Vol. 81. – № 6. – P. 1053–1060.
101. Durand E. Performance analysis of EuroSCORE II compared to the original logistic EuroSCORE and STS scores for predicting 30–day mortality after transcatheter aortic valve replacement / Durand E., Borz B., Godin M., et al. // *Am J Cardiol.* – 2013. – Vol. 111. – № 6. – P. 891–897.
102. Mohananey D. The 2020 ACC/AHA Guidelines for Management of Patients With Valvular Heart Disease: Highlights and Perioperative Implications / Mohananey D., Aljadah M., Smith A.A.H., et al. // *J Cardiothorac Vasc Anesth.* – 2022. – Vol. 36. – № 5. – P. 1467–1476.

103. Lantelme P. Futility Risk Model for Predicting Outcome After Transcatheter Aortic Valve Implantation / Lantelme P., Lacour T., Bisson A., et al. // *Am J Cardiol.* – 2020. – Vol. 130. – P. 100–107.
104. Berg D.D. Performance of the ABC Scores for Assessing the Risk of Stroke or Systemic Embolism and Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation in ENGAGE AF–TIMI 48 / Berg D.D., Ruff C.T., Jarolim P., et al. // *Circulation.* – 2019. – Vol. 139. – № 6. – P. 760–771.
105. Hijazi Z. The novel biomarker–based ABC (age, biomarkers, clinical history)–bleeding risk score for patients with atrial fibrillation: a derivation and validation study / Hijazi Z., Oldgren J., Lindbäck J., et al. // *Lancet.* – 2016. – Vol. 387. – № 10035. – P. 2302–2311.
106. Pol T. Evaluation of the prognostic value of GDF–15, ABC–AF–bleeding score and ABC–AF–death score in patients with atrial fibrillation across different geographical areas / Pol T., Hijazi Z., Lindbäck J., et al. // *Open Heart.* – 2021. – Vol. 8. – № 1. – P. e001471.
107. Siegbahn A. Multiplex protein screening of biomarkers associated with major bleeding in patients with atrial fibrillation treated with oral anticoagulation / Siegbahn A., Lindbäck J., Hijazi Z., et al. // *J Thromb Haemost.* – 2021. – Vol. 19. – № 11. – P. 2726–2737.
108. Olson J.D. D–dimer: An Overview of Hemostasis and Fibrinolysis, Assays, and Clinical Applications / Olson J.D. // *Adv Clin Chem.* – 2015. – Vol. 69. – P. 1–46.
109. Douma R.A. Potential of an age adjusted D–dimer cut–off value to improve the exclusion of pulmonary embolism in older patients: a retrospective analysis of three large cohorts / Douma R.A., le Gal G., Söhne M., et al. // *BMJ.* – 2010. – Vol. 340. – P. c1475.
110. Sedaghat A. TAVI induces an elevation of hemostasis–related biomarkers, which is not causative for post–TAVI thrombocytopenia / Sedaghat A., Falkenberg N., Sinning J.M., et al. // *Int J Cardiol.* – 2016. – Vol. 221. – P. 719–725.

111. Yanagisawa R. Incidence, Predictors, and Mid-Term Outcomes of Possible Leaflet Thrombosis After TAVR / Yanagisawa R., Hayashida K., Yamada Y. et al. // *JACC Cardiovasc Imaging*. – 2016. – Vol. 10. – P. 1–11.
112. Springer T.A. von Willebrand factor, Jedi knight of the bloodstream / Springer T.A. // *Blood*. – 2014. – Vol. 124. – № 9. – P. 1412–1425.
113. Terraube V. Factor VIII and von Willebrand factor interaction: biological, clinical and therapeutic importance / Terraube V., O'Donnell J.S., Jenkins P.V. et al. // *Haemophilia*. – 2010. – Vol. 16. – № 1. – P. 3–13.
114. Natorska J. Increased bleeding risk in patients with aortic valvular stenosis: From new mechanisms to new therapies / Natorska J., Mazur P., Undas A. et al. // *Thromb Res*. – 2016. – Vol. 139. – P. 85–89.
115. Warkentin T.E. Aortic stenosis and bleeding gastrointestinal angiodysplasia: Is acquired von Willebrand's disease the link? / Warkentin T.E., Moore J.C., Morgan D.G. et al. // *Lancet*. – 1992. – Vol. 340. – № 8810. – P. 35–37.
116. Saad R.A. Gastrointestinal bleeding and aortic stenosis (Heyde syndrome): The role of aortic valve replacement / Saad R.A., Lwaleed B.A., Kazmi R.S. et al. // *J Card Surg*. – 2013. – Vol. 28. – № 4. – P. 414–416.
117. Scheffold N. Heyde's syndrome — a critical review / Scheffold N., Hetzel G.R., Cyran J., Sucker C. // *Dtsch Med Wochenschr*. – 2006. – Vol. 131. – № 30. – P. 1679–1684.
118. Randi A.M. von Willebrand factor regulation of blood vessel formation / Randi A.M., Smith K.E., Castaman G. et al. // *Blood*. – 2018. – Vol. 132. – № 2. – P. 132–140.
119. Baliga R.R. From clinical observation to mechanism—Heyde's syndrome / Baliga R.R. // *N Engl J Med*. – 2013. – Vol. 368. – № 6. – P. 579.
120. Garcia L.R. Heyde Syndrome Treated by Conventional Aortic Valve Replacement / Garcia L.R., Garzesi A.M., et al. // *Braz J Cardiovasc Surg*. – 2019. – Vol. 34. – № 5. – P. 630–632.
121. Roth N. The impact of bicuspid aortic valve morphology on von Willebrand factor function in patients with severe aortic stenosis and its change after TAVI / Roth

- N, Heidel C, Xu C, et al. // *Clin Res Cardiol.* – 2022. – Vol. 111. – № 12. – P. 1348–1357.
122. Grodecki K. Pre-procedural abnormal function of von Willebrand Factor is predictive of bleeding after surgical but not transcatheter aortic valve replacement / Grodecki K, Zbroński K, Przybyszewska–Kazulak E, et al. // *J Thromb Thrombolysis.* – 2019. – Vol. 48. – № 4. – P. 610–618.
123. Avtaeva Y.N. The role of von Willebrand factor in hemostasis pathology / Avtaeva Y.N, Melnikov IS, Vasiliev SA, Gabbasov ZA. // *Atherothrombosis J.* – 2023. – Vol. 12. – № 2. – P. 79–102.
124. Wysokinski W.E. Von Willebrand Factor and ADAMTS13 as Predictors of Adverse Outcomes in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation / Wysokinski W.E, Melduni RM, Ammash NM, et al. // *CJC Open.* – 2021. – Vol. 3. – № 3. – P. 318–326.
125. Provenzano M. The Association of Matrix Metalloproteinases with Chronic Kidney Disease and Peripheral Vascular Disease: A Light at the End of the Tunnel? / Provenzano M, Andreucci M, Garofalo C, et al. // *Biomolecules.* – 2020. – Vol. 10. – № 1. – P. 154.
126. Gao L. Degradation of cardiac myosin light chain kinase by matrix metalloproteinase-2 contributes to myocardial contractile dysfunction during ischemia/reperfusion / Gao L, Zheng YJ, Gu SS, et al. // *J Mol Cell Cardiol.* – 2014. – Vol. 77. – P. 102–112.
127. Liu C. Identification of MMP9 as a Novel Biomarker to Mitochondrial Metabolism Disorder and Oxidative Stress in Calcific Aortic Valve Stenosis / Liu C, Liu R, Cao Z, et al. // *Oxid Med Cell Longev.* – 2022. – Vol. 2022. – P. 3858871.
128. VARC-3 WRITING COMMITTEE:. Valve Academic Research Consortium 3: Updated Endpoint Definitions for Aortic Valve Clinical Research / VARC-3 WRITING COMMITTEE:, Généreux P, Piazza N, et al. // *J Am Coll Cardiol.* – 2021. – Vol. 77. – № 21. – P. 2717–2746.
129. Steg P.G. Bleeding in acute coronary syndromes and percutaneous coronary interventions: position paper by the Working Group on Thrombosis of the European

Society of Cardiology / Steg P.G, Huber K, Andreotti F, et al. // Eur Heart J. – 2011. – Vol. 32. – № 15. – P. 1854–1864.

130. Kernan W.N. 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 / Kernan W.N, Ovbiagele B, Black HR, et al. // Stroke. – 2014. – Vol. 45. – № 7. – P. 2160–2236.

131. Thygesen K. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018) / Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S., et al. // J Am Coll Cardiol. – 2018. – Vol. 72. – № 18. – P. 2231–2264.

132. Roffi M. 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) / Roffi M., Patrono C., Collet J.P., et al. // Eur Heart J. – 2016. – Vol. 37. – № 3. – P. 267–315.

133. Konstantinides S.V. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC) / Konstantinides S.V., Meyer G., Becattini C., et al. // Eur Respir J. – 2019. – Vol. 54. – № 3. – doi:10.1183/13993003.01647–2019.

134. Charlson M.E. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation / Charlson M.E., Pompei P., Ales K.L., MacKenzie C.R. // J Chronic Dis. – 1987. – Vol. 40. – № 5. – P. 373–383.

135. Миронова А.И. Предикторы развития геморрагических осложнений в период госпитализации у больных фибрилляцией предсердий, подвергнутых транскатетерной имплантации аортального клапана / А.И. Миронова, Е.С. Кропачева, А.Е. Комлев, Т.Э. Имаев, Е.П. Панченко // Кардиологический вестник. – 2022. – Т. 17. – №2. – С. 65–72.

136. Староверова А.И. Необходимость определения остаточных концентраций прямых оральных антикоагулянтов у больных фибрилляцией предсердий,

подвергнутых транскатетерной имплантации аортального клапана / А.И. Староверова, Е.С. Кропачева, А.Б. Добровольский, Е.В. Титаева, Е.П. Панченко // Атеротромбоз. 2023. — Т 13. — №1. — С. 46— 57

137. Староверова А.И. Факторы, определяющие неблагоприятный прогноз у больных фибрилляцией предсердий после успешной транскатетерной имплантации аортального клапана / А.И. Староверова, Е.С. Кропачева, Е.П. Панченко, А.Е. Комлев, Т.Э. Имаев // Кардиологический вестник. 2022. — Т. 17. — №4. — С. 46— 54.

138. Camm A.J. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association / Camm A.J., Lip G.Y.H., De Caterina R., et al. // Eur Heart J. — 2012. — Vol. 33. — № 21. — P. 2719–2747.

139. Go A.S. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study / Go A.S., Hylek E.M., Phillips K.A., et al. // JAMA. — 2001. — Vol. 285. — № 18. — P. 2370–2375.

140. Benjamin E.J. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study / Benjamin E.J., Wolf P.A., D'Agostino R.B., Silbershatz H., Kannel W.B., Levy D. // Circulation. — 1998. — Vol. 98. — № 10. — P. 946–952.

141. Miyasaka Y. Mortality trends in patients diagnosed with first atrial fibrillation / Miyasaka Y., Barnes M.E., Bailey K.R., et al. // J Am Coll Cardiol. — 2007. — Vol. 49. — № 9. — P. 986–992.

142. Stewart S. A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study / Stewart S., Hart C.L., Hole D.J., et al. // Am J Med. — 2002. — Vol. 113. — № 5. — P. 359–364.

143. Clark D.M. Hemodynamic effects of an irregular sequence of ventricular cycle lengths during atrial fibrillation / Clark D.M., Plumb V.J., Epstein A.E., et al. // J Am Coll Cardiol. — 1997. — Vol. 30. — № 4. — P. 1039–1045.

144. Steine K. Left ventricular systolic and diastolic function in asymptomatic patients with moderate aortic stenosis / Steine K., Rossebø A.B., Stugaard M., et al. // *Am J Cardiol.* – 2008. – Vol. 102. – № 7. – P. 897–901.
145. Schulenberg R. Chronic atrial fibrillation is associated with reduced survival after aortic and double valve replacement / Schulenberg R., Antonitsis P., Stroebel A., et al. // *Ann Thorac Surg.* – 2010. – Vol. 89. – № 3. – P. 738–744.
146. El-Chami M.F. New-onset atrial fibrillation predicts long-term mortality after coronary artery bypass graft / El-Chami M.F., Kilgo P., Thourani V., et al. // *J Am Coll Cardiol.* – 2010. – Vol. 55. – № 13. – P. 1370–1376.
147. Saxena A. Usefulness of postoperative atrial fibrillation as an independent predictor for worse early and late outcomes after isolated coronary artery bypass grafting (multicenter Australian study of 19,497 patients) / Saxena A., Dinh D.T., Smith J.A., et al. // *Am J Cardiol.* – 2012. – Vol. 109. – № 2. – P. 219–225.
148. Кропачева Е.С. Прогностическая значимость индекса SAME–TT2R2 и индекса коморбидности Charlson в отношении недостижения целевого уровня антикоагуляции и риска развития тромботических событий у больных, получающих терапию варфарином (результаты проспективного 10–летнего наблюдения) / Кропачева Е.С., Землянская О.А., Добровольский А.Б., et al. // *Кардиологический вестник.* – 2019. – Vol. 14. – № 1. – P. 23–32.
149. Goudzwaard J.A. Impact of frailty on health-related quality of life 1 year after transcatheter aortic valve implantation / Goudzwaard J.A., de Ronde–Tillmans M.J.A.G., van Hoorn F.E.D., et al. // *Age Ageing.* – 2020. – Vol. 49. – № 6. – P. 989–994.
150. Afilalo J. Frailty assessment in the cardiovascular care of older adults / Afilalo J., Alexander K.P., Mack M.J., et al. // *J Am Coll Cardiol.* – 2014. – Vol. 63. – № 8. – P. 747–762.
151. Green P. Frailty in intermediate risk patients undergoing transcatheter or surgical aortic valve replacement, cut points and relationship with outcomes: An analysis of the placement of aortic transcatheter valves (PARTNER) 2 cohort A randomized trial /



Green P, Russo M, Arnold S, et al. // J Am Coll Cardiol. – 2016. – Vol. 68. – № 18. – P. B15.

152. Abugroun A. Frailty Predicts Adverse Outcomes in Older Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement (TAVR): From the National Inpatient Sample / Abugroun A, Daoud H, Hallak O, Abdel–Rahman ME, Klein LW. // Cardiovasc Revasc Med. – 2022. – Vol. 34. – P. 56–60.

153. Patel MR. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation / Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. // N Engl J Med. – 2011. – Vol. 365. – № 10. – P. 883–891.

154. Miller CS. Risk of Gastrointestinal Bleeding in Patients Taking Non–Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants: A Systematic Review and Meta–analysis / Miller CS, Dorreen A, Martel M, Huynh T, Barkun AN. // Clin Gastroenterol Hepatol. – 2017. – Vol. 15. – № 11. – P. 1674–1683.

155. Abraham NS. Comparative risk of gastrointestinal bleeding with dabigatran, rivaroxaban, and warfarin: population based cohort study / Abraham NS, Singh S, Alexander GC, et al. // BMJ. – 2015. – Vol. 350. – P. h1857.

156. Navarese EP. Development and Validation of a Practical Model to Identify Patients at Risk of Bleeding After TAVR / Navarese EP, Zhang Z, Kubica J, et al. // JACC Cardiovasc Interv. – 2021. – Vol. 14. – № 11. – P. 1196–1206.

157. Siddiqui MU. Efficacy and Safety of Perioperative Bridging Anticoagulation in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing Elective Surgical Procedures: A Meta–analysis / Siddiqui MU, Pasha AK, Rauf I, et al. // Clin Med Res. – 2021. – Vol. 19. – № 1. – P. 19–25.

158. Moesker MJ. Guideline compliance for bridging anticoagulation use in vitamin–K antagonist patients; practice variation and factors associated with non–compliance / Moesker MJ, de Groot JF, Damen NL, et al. // Thromb J. – 2019. – Vol. 17. – P. 15.

159. Erdoes G. European Association of Cardiothoracic Anesthesiology and Intensive Care (EACTAIC) Fellowship Curriculum: Second Edition / Erdoes G, Wouters PF, Alston RP, et al. // J Cardiothorac Vasc Anesth. – 2022. – Vol. 36. – № 9. – P. 3483–3500.

160. Ferroni E. Gender Related Differences in Gastrointestinal Bleeding With Oral Anticoagulation in Atrial Fibrillation / Ferroni E, Denas G, Gennaro N, Fedeli U, Pengo V. // *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* – 2022. – P. 10742484211054608.
161. Cameron C. Systematic review and network meta-analysis comparing antithrombotic agents for the prevention of stroke and major bleeding in patients with atrial fibrillation / Cameron C, Coyle D, Richter T, et al. // *BMJ Open.* – 2014. – Vol. 4. – № 6. – P. e004301.
162. Raccach BH. Gender Differences in Efficacy and Safety of Direct Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation: Systematic Review and Network Meta-analysis / Raccach BH, Perlman A, Zwas DR, et al. // *Ann Pharmacother.* – 2018. – Vol. 52. – № 11. – P. 1135–1142.
163. Chieffo A. 1-Year Clinical Outcomes in Women After Transcatheter Aortic Valve Replacement: Results From the First WIN-TAVI Registry / Chieffo A, Petronio AS, Mehilli J, et al. // *JACC Cardiovasc Interv.* – 2018. – Vol. 11. – № 1. – P. 1–12.
164. Esteve-Pastor MA. Assessing Bleeding Risk in Atrial Fibrillation Patients: Comparing a Bleeding Risk Score Based Only on Modifiable Bleeding Risk Factors against the HAS-BLED Score. The AMADEUS Trial / Esteve-Pastor MA, Rivera-Caravaca JM, Shantsila A, Roldán V, Lip GYH, Marín F. // *Thromb Haemost.* – 2017. – Vol. 117. – № 12. – P. 2261–2266.
165. Guo Y. Comparing Bleeding Risk Assessment Focused on Modifiable Risk Factors Only Versus Validated Bleeding Risk Scores in Atrial Fibrillation / Guo Y, Zhu H, Chen Y, Lip GYH. // *Am J Med.* – 2018. – Vol. 131. – № 2. – P. 185–192.
166. Chao TF. Major bleeding and intracranial hemorrhage risk prediction in patients with atrial fibrillation: Attention to modifiable bleeding risk factors or use of a bleeding risk stratification score? A nationwide cohort study / Chao TF, Lip GYH, Lin YJ, et al. // *Int J Cardiol.* – 2018. – Vol. 254. – P. 157–161.
167. Apostolakis S. Performance of the HEMORR(2)HAGES, ATRIA, and HAS-BLED bleeding risk-prediction scores in patients with atrial fibrillation undergoing anticoagulation: the AMADEUS (evaluating the use of SR34006 compared to warfarin or acenocoumarol in patients with atrial fibrillation) study / Apostolakis S, Lane DA,

Guo Y, Buller H, Lip GYH. // J Am Coll Cardiol. – 2012. – Vol. 60. – № 9. – P. 861–867.

168. Zhu W. The HAS–BLED Score for Predicting Major Bleeding Risk in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-analysis / Zhu W, He W, Guo L, Wang X, Hong K. // Clin Cardiol. – 2015. – Vol. 38. – № 9. – P. 555–561.

169. Lip GYH. The HAS–BLED, ATRIA, and ORBIT Bleeding Scores in Atrial Fibrillation Patients Using Non–Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants / Lip GYH, Skjøth F, Nielsen PB, Kjældgaard JN, Larsen TB. // Am J Med. – 2018. – Vol. 131. – № 5. – P. 574.e13–574.e27.

170. Кропачева ЕС. Тяжелые желудочно–кишечные кровотечения у больных с фибрилляцией предсердий, получающих пероральные антикоагулянты (по данным двадцатилетнего наблюдения в рамках РЕГистра длительной Антитромботической Терапии–РЕГАТА) / Кропачева ЕС, Хакимова МБ, Кривошеева ЕН, Землянская ОА, Панченко ЕП. // Терапевтический архив. – 2021. – Vol. 93. – № 9. – P. 1037–1043.

171. Thompson MQ. FRAIL scale: Predictive validity and diagnostic test accuracy / Thompson MQ, Theou O, Tucker GR, Adams RJ, Visvanathan R. // Australas J Ageing. – 2020. – Vol. 39. – № 4. – P. e529–e536.

172. Levey AS. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report / Levey AS, de Jong PE, Coresh J, et al. // Kidney Int. – 2011. – Vol. 80. – № 1. – P. 17–28.

173. Yamamoto M. Prognostic value of chronic kidney disease after transcatheter aortic valve implantation / Yamamoto M, Hayashida K, Mouillet G, et al. // J Am Coll Cardiol. – 2013. – Vol. 62. – № 10. – P. 869–877.

174. Thomas M. One–year outcomes of cohort 1 in the Edwards SAPIEN Aortic Bioprosthesis European Outcome (SOURCE) registry: the European registry of transcatheter aortic valve implantation using the Edwards SAPIEN valve / Thomas M, Schymik G, Walther T, et al. // Circulation. – 2011. – Vol. 124. – № 4. – P. 425–433.

175. Matsushita K. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis / Matsushita K, van der Velde M, et al. // *Lancet*. – 2010. – Vol. 375. – № 9731. – P. 2073–2081.
176. van der Velde M. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with all-cause and cardiovascular mortality. A collaborative meta-analysis of high-risk population cohorts / van der Velde M, Matsushita K, Coresh J, et al. // *Kidney Int*. – 2011. – Vol. 79. – № 12. – P. 1341–1352.
177. Кривошеева Е.Н. Исходы, определяющие прогноз, и их предикторы у больных фибрилляцией предсердий, получающих многокомпонентную анти тромботическую терапию в условиях клинической практики / Кривошеева Е.Н., Панченко Е.П., Кропачева Е.С. и др // *Кардиология*. – 2020. – Том 60. – № 8. – С. 33–45
178. Valgimigli M. Duration of Dual Antiplatelet Therapy for Patients at High Bleeding Risk Undergoing PCI / Valgimigli M, Cao D, Angiolillo DJ, et al. // *J Am Coll Cardiol*. – 2021. – Vol. 78. – № 21. – P. 2060–2072.
179. Giri J. 1 Month of Dual Antiplatelet Therapy in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: The New Standard? / Giri J, Fanaroff AC. // *J Am Coll Cardiol*. – 2021. – Vol. 78. – № 21. – P. 2073–2075.
180. Strange JE. Mortality at one year after transcatheter aortic valve replacement – Relation of age and comorbidities / Strange JE, Fosbøl EL, Sindet-Pedersen C, et al. // *Int J Cardiol Heart Vasc*. – 2022. – Vol. 43. – P. 101157.
181. Gargiulo G. Meta-analysis of 4992 patients: Moderate and severe preoperative chronic kidney disease worsen clinical outcomes after transcatheter aortic valve implantation / Gargiulo G., Capodanno D., Sannino A., et al. // *Circ Cardiovasc Interv*. – 2015. – Vol. 8. – № 2. – P. e002220.
182. Rattanawong P. Systematic review and meta-analysis: Chronic kidney disease is associated with increased mortality and procedural complications in transcatheter aortic valve replacement / Rattanawong P., Kanitsoraphan C., Kewcharoen J., et al. // *Catheter Cardiovasc Interv*. – 2019. – Vol. 94. – № 3. – P. E116–E127.

183. Dumonteil N. Pooled–Rotterdam–Milano–Toulouse In Collaboration Plus (PRAGMATIC–Plus) initiative substudy: Impact of preoperative chronic kidney disease on short– and long–term outcomes after transcatheter aortic valve implantation / Dumonteil N., van der Boon RMA., Tchetché D., et al. // *Am Heart J.* – 2013. – Vol. 165. – № 5. – P. 752–760.
184. Allende R. Insights on clinical outcomes and prognostic markers from a large cohort of patients: Advanced chronic kidney disease in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation / Allende R., Webb J.G., Muñoz–García AJ., et al. // *Eur Heart J.* – 2014. – Vol. 35. – № 38. – P. 2685–2696.
185. Wang J. A meta–analysis of 133624 patients: Impact of chronic kidney disease on the prognosis of transcatheter aortic valve replacement in patients with aortic stenosis / Wang J., Liu S., Han X., et al. // *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* – 2022. – Vol. 28. – № 2. – P. 83–95.
186. Huang L. An update of systematic review and meta–analysis: The impact of preoperative frailty status on outcomes after transcatheter aortic valve replacement / Huang L., Zhou X., Yang X., Yu H. // *Medicine (Baltimore).* – 2018. – Vol. 97. – № 51. – P. e13475.
187. Negm A.M. A systematic review and network meta–analysis of randomized controlled trials: Management of frailty / Negm A.M., Kennedy CC., Thabane L., et al. // *J Am Med Dir Assoc.* – 2019. – Vol. 20. – № 10. – P. 1190–1198.