

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ
КАРДИОЛОГИЯ

УДК 615.273.53:616.126-089

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2025-10-2-96-104>

АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ОПТИМИЗАЦИИ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ПРОТЕЗИРОВАНИЕ КЛАПАНОВ СЕРДЦА МЕХАНИЧЕСКИМИ ПРОТЕЗАМИ: ПИЛОТНОЕ ОДНОЦЕНТРОВОЕ КОНТРОЛИРУЕМОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

УРАНОВА-ТКАЧЕНКО С.А., БОГАЧЕВ-ПРОКОФЬЕВ А.В., ШАРИФУЛИН Р.М., СМИРНОВ Я.М. ✉,
ПИВКИН А.Н., ЗАЛЕСОВ А.С., АСТАПОВ Д.А.*Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина
ул. Речкуновская, д.15, г. Новосибирск, 630055, Россия*

Основные положения

Исследование демонстрирует тенденцию к увеличению риска развития ишемических (кардиоэмболических) инсультов при снижении целевого значения МНО ($2 \pm 0,5$), по сравнению со стандартной терапией у пациентов после механического протезирования аортального клапана, принимающих варфарин. Частота развития тромбоэмболических событий в группе сниженного МНО превышает частоту геморрагических осложнений.

Резюме

Цель: Проведение сравнительного анализа антикоагулянт-обусловленных осложнений и клинических исходов у пациентов с механическими протезами аортального клапана при длительном приеме варфарина с терапевтическим ($3 \pm 0,5$) и сниженным ($2 \pm 0,5$) значением МНО. **Материалы и методы:** Выполнен анализ результатов проспективного рандомизированного одноцентрового исследования, включающего 80 пациентов (мужчины – 56%, женщины – 44%) после механического протезирования аортального клапана сердца в период с марта 2020 года по сентябрь 2022 года. Период наблюдения – 12 месяцев. Средний возраст составил 59 лет (50–63). Первичная конечная точка – комбинированная, включающая в себя события в срок до 12 месяцев: летальный исход; симптомное кровотечение; тромбозы и тромбоэмболии. Пациенты были включены в исследование согласно критериям включения (механический протез в аортальной позиции, имплантированный >3 мес. назад; возраст >18 лет на момент включения в исследование; письменное информированное согласие пациента на исследование) и исключения (многоклапанное протезирование; тромбозы полостей сердца в анамнезе; фракция выброса левого желудочка менее 30%; фибрилляция/трепетание предсердий; беременные или планирующие беременность во время исследования женщины; отказ пациента на любой стадии исследования; патология печени (В, С по Чайлд-Пью), тяжелая почечная недостаточность (КК <30 мл/мин)). **Результаты:** Все пациенты (n = 80, 100%) завершили участие в пилотном исследовании. У 6 (7,5%) пациентов из 40 в исследуемой группе были зарегистрированы события первичной конечной точки. Отношение шансов по первичной конечной точке за 12 месяцев составило 2,71 ($p = 0,25$). С учетом полученных данных мы рассчитали отношение шансов по первичной конечной точке за 18 месяцев, которое составило 3,35 ($p = 0,155$). С учетом негативной тенденции к увеличению частоты инвалидизирующих событий в основной группе пациентов, несмотря на отсутствие статистически достоверной разницы, исследование было завершено на стадии пилотного по этическим соображениям. **Заключение:** Настоящее исследование демонстрирует негативную тенденцию частоты событий первичной конечной точки в группе пациентов со сниженным значением МНО. Стоит отметить, что большая часть событий первичной конечной точки представлена ОНМК по ишемическому типу (5%) в исследуемой группе. Таким образом, оптимальный целевой диапазон МНО для пациентов, перенесших протезирование клапанов сердца механическими протезами, остается недостаточно определенным.

Ключевые слова: антикоагулянтная терапия; механический протез аортального клапана; антикоагулянт-обусловленные осложнения; международное нормализованное отношение; искусственный клапан сердца

Корреспонденцию адресовать:

Смирнов Ярослав Максимович, 630055, Россия, г. Новосибирск,
ул. Речкуновская, д. 15, E-mail: y.smirnov@g.nsu.ru
© Уранова-Ткаченко С.А. и др.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования и формы первичной документации утверждены комиссией по медицинской этике при Национальном медицинском исследовательском центре имени академика Е.Н. Мешалкина № 46 от 16.12.2021 года с выводом о соответствии работы современным требованиям биоэтики и морально-этических норм. Все пациенты подписали согласие на участие в исследовании.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования:

Уранова-Ткаченко С.А., Богачев-Прокофьев А.В., Шарифулин Р.М., Смирнов Я.М., Пивкин А.Н., Залесов А.С., Астапов Д.А. Анализ результатов оптимизации антикоагулянтной терапии у пациентов, перенесших протезирование клапанов сердца механическими протезами: пилотное одноцентровое контролируемое исследование. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2025;10(2):96-104. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2025-10-2-96-104>

Поступила:
02.01.2025

Поступила после доработки:
25.03.2025

Принята в печать:
30.05.2025

Дата печати:
30.06.2025

Сокращения

ИКИ – искусственный клапан сердца

МНО – международное нормализованное отношение

ORIGINAL RESEARCH
CARDIOLOGY

ANALYSIS OF RESULTS TO OPTIMIZE ANTICOAGULANT THERAPY IN PATIENTS WHO UNDERWENT MECHANICAL HEART VALVE REPLACEMENT: A PILOT SINGLE-CENTER CONTROLLED STUDY

SOFYA A. URANOVA-TKACHENKO, ALEXANDER V. BOGACHEV-PROKOPHIEV, RAVIL M. SHARIFULIN,
YAROSLAV M. SMIRNOV ✉, ALEXEI N. PIVKIN, ANTON S. ZALESOV, DMITRY A. ASTAPOV

Meshalkin National Medical Research Center, 15, Rechkunovskaya str., Novosibirsk, 630055, Russia

HIGHLIGHTS

The study demonstrates a tendency to increase the risk of ischemic (cardioembolic) strokes with a decrease in the target INR value (2 ± 0.5) compared with standard therapy in patients after mechanical aortic valve replacement taking warfarin. The incidence of thromboembolic events in the group with reduced INR exceeds the incidence of hemorrhagic complications

Abstract

Aim. This study aims to conduct a comparative analysis of anticoagulant-related complications and clinical outcomes in patients with mechanical aortic valve prostheses who are on long-term warfarin therapy. The analysis will focus on two groups: those maintained at therapeutic INR values (3 ± 0.5) and those maintained at reduced INR values (2 ± 0.5). **Material and methods.** The analysis of a prospective, randomized, single-center study included 80 patients (56% men and 44% women) who underwent mechanical aortic valve replacement between March 2020 and September 2022. The observation period lasted 12 months, with an average age of 59 years (range: 50-63). The primary endpoint was a composite outcome measured over 12 months, consisting of death, symptomatic bleeding, thrombosis, and thromboembolism. Patients were enrolled based on the following inclusion criteria: mechanical prosthesis in the aortic position implanted more than three months prior, age over 18 at the time of inclusion, and provision of written informed consent. Exclusion criteria included multivalvular prosthetics, history of cardiac cavity thrombosis, left ventricular ejection fraction of less than 30%, atrial fibrillation/flutter, pregnancy or plans for pregnancy during the study, patient refusal at any stage of

the study, liver pathology (types B and C according to Child-Pugh), and severe renal failure (creatinine clearance <30 ml/min). **Results.** All participants ($n = 80$, 100%) completed the pilot study. Among the 40 patients in the study group, 6 (7.5%) experienced events related to the primary endpoint. The odds ratio for the primary endpoint at 12 months was 2.71 ($p = 0.25$). Additionally, the odds ratio for the primary endpoint at 18 months was calculated to be 3.35 ($p = 0.155$). Given the observed negative trend in the frequency of disabling events in the primary group, and despite the lack of statistically significant differences, the study was terminated at the pilot stage for ethical reasons. **Conclusion.** This study reveals a negative trend in the frequency of primary endpoint events among patients with reduced INR levels. Notably, the majority of these events consisted of ischemic strokes, which occurred in 5% of the study group. Consequently, the optimal target INR range for patients who have undergone heart valve replacement with mechanical prostheses remains inadequately defined.

Keywords: anticoagulant therapy; mechanical aortic valve prosthesis; anticoagulant-related complications; international normalized ratio; artificial heart valve

Corresponding author:

Dr. Yaroslav M. Smirnov, Rechkunovskaya str. 15, Novosibirsk, 630055, Russia, E-mail: y.smirnov@g.nsu.ru

© Sofya A. Uranova-Tkachenko, et al.

Ethics statements. The study protocol and the forms of primary documentation were approved by the Commission on Medical Ethics at the Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center named after A. E.N. Meshalkina" of the Ministry of Health of Russia No 46 dated 16.12.2021 with the conclusion that the work complies with modern requirements of bioethics and moral and ethical standards. All patients have

signed consent to participate in the study.

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

Financing. The study had no sponsorship (own resources).

For citation:

Sofya A. Uranova-Tkachenko, Alexander V. Bogachev-Prokophiev, Ravil M. Sharifulin, Yaroslav M. Smirnov, Alexei N. Pivkin, Anton S. Zalesov, Dmitry A. Astapov. Analysis of results to optimize anticoagulant therapy in patients who underwent mechanical heart valve replacement: a pilot single-center controlled study. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2025;10(2):96-104. (In Russ.). <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2025-10-2-96-104>

Received:

02.01.2024

Received in revised form:

25.03.2025

Accepted:

30.05.2025

Published:

30.06.2025

Введение

Пороки аортального клапана – наиболее распространенная клапанная патология среди взрослого населения развитых стран (около 9 миллионов человек во всем мире). Заболеваемость растет с увеличением возраста – около 25% пациентов старше 70 лет имеют признаки склероза аортального клапана, 2% имеют гемодинамически значимый характер, что определяет показания к оперативному лечению [1]. Хирургическое лечение является единственным радикальным способом коррекции гемодинамических нарушений при клапанной патологии сердца [2,3]. Несмотря на развитие интервенционных технологий, основным видом хирургического лечения в настоящее время является протезирование аортального клапана с имплантацией протеза. В Российской Федерации наиболее часто используемым типом искусственного клапана сердца (ИКС) в аортальной позиции остается механический, что влечет необходимость пожизненного приема антикоагулянтов.

На фоне пожизненной антикоагулянтной терапии существует высокий риск антикоагулянт-обусловленных осложнений. Кровотечения составляют до 70% от всех госпитализаций в отдаленном периоде после протезирования клапана/ов [4]. У пациентов с ИКС геморрагические события и летальные исходы встречаются чаще, чем тромботические события (сочетание ишемического инсульта, системной тромбоэмболии или тромбоза ИКС), независимо от времени нахождения международного нормализованного отношения (МНО) в терапевтическом диапазоне 2,0 – 3,0 [5]. Снижение целевого показателя МНО является вариантом решения проблемы антикоагулянт-обусловленных осложнений, особенно после имплантации искусственных клапанов сердца нового поколения, которые по данным отдельных исследований обладают меньшей тромбогенностью [6,7]. Согласно недавно полученным результатам промежуточного анализа проспективного наблюдательного исследования, регистрируется тенденция к уменьшению частоты больших кровотечений, тромбоза ИКС и системной эмболии при снижении целевого МНО до 1,8 (диапазон 1,5 – 2,0) на фоне приема варфарина в сочетании с аспирином (75–100 мг в сутки) в течение 5 лет после имплантации ИКС модели Оп-Х, обладающей минимальным тромбогенным потенциалом, в сравнении с результатами контрольной

группы (целевой диапазон МНО 2,0 – 3,0) [8]. Промежуточные результаты данного исследования подтверждают основные выводы оригинального исследования PROACT о безопасности снижения целевого диапазона МНО после имплантации ИКС модели Оп-Х в аортальную позицию [9].

Возможность снижения целевого показателя МНО после протезирования аортального клапана механическим протезом в настоящее время изучена недостаточно.

Цель исследования

Проведение сравнительного анализа антикоагулянт-обусловленных осложнений и клинических исходов у пациентов с механическими протезами аортального клапана при длительном приеме варфарина с терапевтическим ($3 \pm 0,5$) и сниженным ($2 \pm 0,5$) значением МНО.

Материалы и методы

Проведен анализ результатов проспективного рандомизированного одноцентрового исследования, включающего 80 пациентов (мужчины – 56%, женщины – 44%) после механического протезирования аортального клапана сердца в период с марта 2020 года по сентябрь 2022 года. Исследование определено как пилотное.

Гипотеза пилотного исследования: Стратегия антикоагулянтной терапии, направленная на сниженное до $2,0 \pm 0,5$ МНО, сопровождается снижением риска летального исхода и антикоагулянт-обусловленных осложнений по сравнению со стандартной стратегией, направленной на поддержание МНО в пределах $3,0 \pm 0,5$.

В зависимости от стратегии антикоагулянтной терапии пациенты были разделены на группы: сниженное значение МНО: $2 \pm 0,5$ ($n = 40$) и стандартное значение МНО: $3 \pm 0,5$, ($n = 40$).

Вторым этапом запланировано проведение основного исследования. Цель основного исследования – проведение анализа безопасности и эффективности сниженного значения международного нормализованного отношения (МНО $2,0 \pm 0,5$) у пациентов, перенесших протезирование аортального клапана. Гипотеза основного исследования: сниженное значение МНО до $2,0 \pm 0,5$ МНО приводит к уменьшению риска летального исхода и антикоагулянт-обусловленных осложнений, по сравнению со значением МНО в пределах $3,0 \pm 0,5$.

Первичная конечная точка пилотного исследования – комбинированная, включающая в се-

бя события в срок до 12 месяцев: *летальный исход*; *симптомное кровотечение* (внутричерепное, интраперикардальное, желудочно-кишечное, внутригрудное, внутриглазное, забрюшинное, внутрисуставное, внутриспинальное, макрогематурия) и/или кровотечение, которое сопровождается снижением уровня гемоглобина на 20 г/л или более, или требующее переливания ≥ 2 единиц эритроцитарной массы; *тромбозы и тромбоэмболии* (ОНМК по ишемическому типу, тромбоэмболия легочной артерии, тромбозы и тромбоэмболии периферических артерий, дисфункция (тромбоз) протеза, тромбоз вен любой локализации).

Вторичные точки:

Дисфункция (за исключением тромбоза) имплантированного протеза.

Малые кровотечения:

- носовые;
- ректальные;
- десневые;
- внутримышечная гематома;
- аномальное маточное кровотечение.

Повторная госпитализация.

Удовлетворенность пациентов лечением (опросник восприятия лечения антикоагулянтами РАСТ-Q).

Пациенты были включены в исследование согласно критериям включения и исключения. Первый пациент был включен 25 марта 2020 г. Набор пациентов завершен 19 сентября 2022 г. Период наблюдения – 12 месяцев. Соотношение мужчин и женщин составило 56 / 44%. Средний возраст пациентов – 59 лет [50–63].

Критерии включения в исследование:

- механический протез в аортальной позиции, имплантированный >3 мес. назад;
- возраст >18 лет на момент включения в исследование;
- письменное информированное согласие пациента на исследование.

Критерии исключения:

- многоклапанное протезирование;
- тромбозы полостей сердца в анамнезе;
- фракция выброса левого желудочка менее 30%;
- фибрилляция/трепетание предсердий;
- беременные или планирующие беременность во время исследования женщины;
- отказ пациента на любой стадии исследования;
- патология печени (В, С по Чайлд-Пью), тяжелая почечная недостаточность (КК <30 мл/мин) (**таблица 1**).

Показатель Indicator	Значение в исследуемой группе The value in the study group	Значение в контрольной группе The value in the control group
Возраст, лет/Age, years	62 [55-68]	57 [50-63]
Мужчины / женщины, %/Men / Women, %	75 / 25	45 / 55
Индекс массы тела, кг/м ² /Body mass index, kg/m ²	25,0 [24-25]	23,8 [23-24]
Фракция выброса левого желудочка, %/ Left ventricular ejection fraction, %	62 [56; 64]	58 [54; 61]
<i>Сопутствующая патология/ Concomitant pathology</i>		
Ишемическая болезнь сердца, n (%)/ Coronary heart disease, n (%)	4 (5)	6 (7,5)
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)/ History of myocardial infarction, n (%)	1 (1,3)	2 (2,5)
Гипертоническая болезнь, n (%)/ Hypertension, n (%)	37 (46,3)	21 (26,2)
Сахарный диабет, n (%) /Diabetes mellitus, n (%)	5 (6,3)	7 (8,8)
Хроническая болезнь почек, КК ≥ 30 мл/мин, n (%) /Chronic kidney disease, Creatinine clearance ≥ 30 ml/min, n (%)	4 (5)	3 (3,8)
Патология щитовидной железы, n (%) / Pathology of the thyroid gland, n (%)	2 (2,5)	2 (2,5)
Патология желудочно-кишечного тракта, n (%) /Pathology of the gastrointestinal tract, n (%)	3 (3,8)	4 (5)

Таблица 1.
Сравнительная
характеристика па-
циентов

Table 1.
Comparative
characteristics of
patients

В процессе исследования в качестве первичной документации использовались данные историй болезни пациентов, перенесших оперативное лечение в объеме механического протезирования аортального клапана. Все пациенты в послеоперационном периоде получали антикоагулянтную терапию с применением антагонистов витамина К (варфарин) под контролем МНО.

Всем пациентам, включенным в исследование, в аортальную позицию имплантиро-

ван двустворчатый механический клапан «МедИнж – 2» типоразмеров 21, 23 или 25. Применение ИКС «МедИнж» в клинической практике сопряжено с минимальным риском возникновения специфических клапанных осложнений, а также обеспечивает высокие показатели выживаемости в отдаленном послеоперационном периоде. В настоящее время механический двустворчатый протез «МедИнж – 2» признан соответствующим требованиям, предъявляемым к ИКС мирового класса [10] (таблица 2).

Таблица 2.
Характеристики ИКС «МедИнж – 2», имплантированных в рамках исследования

Table 2.
Characteristics of MedEng-2 ICS implanted as part of the study

Обозначение модели клапана Valve model	Посадочный диаметр, мм Landing diameter, mm	Диаметр пропускного отверстия корпуса, мм Diameter of the passage opening of the body, mm	Глубина интерпозиции в желудочке, мм Depth of interposition in the ventricle, mm	Высота интерпозиции в аорте, мм Height of interposition in the aorta, mm	Площадь эффективного отверстия, см ² Area of the effective opening, cm ²
АДМ21	21,5	16,56	4,2	4,1	2,15
АДМ23	23,3	18,31	5,0	4,5	2,63
АДМ25	25,3	20,32	4,2	5,6	3,24

На этапе отбора пациентов для включения в исследование проводилась оценка лабораторных (уровень гемоглобина, креатинина, общего билирубина, альбумина) и инструментальных (электрокардиография, холтеровское мониторирование ЭКГ, эхокардиография) данных, а также данных физикального обследования (уровень артериального давления, частота сердечных сокращений), анализ сопутствующей патологии. На основании данных ЭКГ, ХМ-ЭКГ исключались пароксизмы фибрилляции/трепетания предсердий. По данным ЭхоКГ производилась оценка фракции выброса ЛЖ, исключение тромбозов полостей сердца.

Через 3 месяца после механического протезирования аортального клапана пациенты методом рандомизации были распределены в одну из двух групп:

1 – пациенты, продолжающие антикоагулянтную терапию с поддержанием целевого диапазона МНО в пределах $3 \pm 0,5$ (стандартная стратегия);

2 – пациенты, продолжающие антикоагулянтную терапию со сниженным до $2 \pm 0,5$ значением МНО.

Наблюдение пациентов осуществлялось по телефону. После рандомизации пациент был информирован о рекомендуемом целевом диапазоне МНО, при необходимости проводилась коррекция дозировки варфарина. Мониторинг

МНО осуществлялся один раз в месяц, данные заносились в дневник наблюдения пациента и предоставлялись исследователю один раз в 6 месяцев (регистрировались 4 последние значения МНО). Также по телефону проводилось краткое анкетирование пациентов о состоянии здоровья, повторных госпитализациях, наличии антикоагулянт-обусловленных осложнений, данных лабораторных исследований (уровень гемоглобина и креатинина), сопутствующей принимаемой терапии. Заключительный визит также осуществлялся по телефону через 12 месяцев с момента рандомизации. Подробный план исследования представлен в **таблице 3**.

Анализ отдаленных результатов

Все рандомизированные пациенты ($n = 80$, 100%) были доступны послеоперационному наблюдению. Все пациенты завершили участие в пилотном исследовании на базе центра новых хирургических технологий ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России.

У 85% пациентов зарегистрировано оптимальное время нахождения в терапевтическом диапазоне согласно рандомизации пациентов по группам, у 15% пациентов отмечена вариабельность уровня МНО в терапевтическом диапазоне при неизменной дозе варфарина.

Анализ результатов пилотного исследования показал высокую частоту развития нежелатель-

График наблюдения Observation schedule	Визит исходного уровня Baseline visit	Наблюдение по телефону с интервалом 6 месяцев Observation schedule Baseline visit Telephone observation with 6 months interval Final telephone visit	Заключительный визит по телефону Final telephone visit
Включение в исследование Inclusion in the study	+		
Согласие Approval	+		
Рандомизация Randomization	+		
Исходные характеристики Initial characteristics	+		
Оценка МНО INR assessment	+	+	+
События конечной точки Endpoint Events		+	+

Таблица 3.
План обследования
пациентов

Table 3.
Patient Examination
Plan

ных событий в исследуемой группе (пациенты со сниженным значением МНО), в сравнении с контрольной группой (стандартное значение МНО).

Нежелательные события зарегистрированы у 10% (n = 8), из которых 7,5% (n = 6) – в исследуемой группе, 2,5% (n = 2) – в контрольной группе. Четыре пациента (5%) в исследуемой группе со сниженным значением МНО преждевременно прекратили участие в исследовании по причине развития острого нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу, что относится к событиям первичной конечной точки. Два пациента (2,5%) в исследуемой группе погибли (смерть по неизвестной причине – 1; смерть вследствие печеночной недостаточности – 1). В контрольной группе двое пациентов (2,5%) досрочно завершили участие в исследовании (биопротезирование аортального клапана вследствие тромбоза ИКС – 1; смерть вследствие желудочно-кишечного кровотечения – 1).

Геморрагические события в исследуемой группе зарегистрированы у 2 (5%) пациентов из 40. В первом случае послеоперационный период осложнился развитием ишемического (кардиоэмболического) инсульта, сочетающегося с макрогематурией. Пациент завершил участие в исследовании через 12 месяцев. Во втором случае зафиксирован летальный исход вследствие ишемического (спинального) инсульта, сочетающегося с желудочным кровотечением. Пациент завершил участие в исследовании через 6 месяцев. В контрольной группе у 2 (2,5%) пациентов из 40 зарегистрировано желудочно-кишечное кровотечение тяжелой степени, завершившееся летальным исходом. Пациент завер-

шил участие в исследовании через 12 месяцев. Авторы исследования считают, что геморрагические осложнения в достаточной степени лимитируют качество жизни и прогноз пациентов, перенесших механическое протезирование аортального клапана.

Отношение шансов по первичной конечной точке за 12 месяцев составило 2,71 (p = 0,25). С учетом полученных данных мы рассчитали отношение шансов по первичной конечной точке за 18 месяцев, которое составило 3,35 (p = 0,155). С учетом негативной тенденции частоты инвалидизирующих событий в основной группе пациентов, несмотря на отсутствие статистически достоверной разницы, исследование завершено на стадии пилотного по этическим соображениям.

Обсуждение

Оптимальный целевой диапазон МНО составляет 2,0 – 3,0 для пациентов с механическими ИКС в аортальной позиции и предполагает эффективную профилактику тромбоэмболических осложнений при минимизации риска кровотечений. Согласно Рекомендациям Американской Ассоциации сердца / Американского колледжа кардиологов 2017 года, признан допустимым целевой диапазон МНО 1,5 – 2,0 после имплантации механического ИКС модели Op-X, обладающего низкой тромбогенностью, на основании выводов, полученных в исследовании PROACT^[9]. Первичная конечная точка в исследовании PROACT включает большие и малые кровотечения, тромбоэмболические осложнения и тромбоз ИКС. У пациентов с низким риском тромбоэмболических событий ком-

бинированная дезагрегантная терапия (аспирин 325 мг + клопидогрел 75 мг x 1 раз в сутки) значительно уступала комбинации варфарина (МНО 2,0 – 3,0) и аспирина (81 мг x 1 раз в сутки) в отношении частоты событий первичной конечной точки (10,07% против 3,78%, 95% доверительный интервал [ДИ] 1,38–5,12). При значительном увеличении частоты тромбоэмболических событий отсутствовало снижение частоты кровотечений. Данная часть исследования была приостановлена на ранней стадии. У пациентов с высоким риском тромбоэмболических событий комбинация варфарина (МНО 1,5 – 2,0) и аспирина (81 мг x 1 раз в сутки) в сравнении с комбинацией варфарин (МНО 2,0 – 3,0) + аспирин (81 мг x 1 раз в сутки) зафиксировано значительное снижение частоты событий первичной конечной точки (5,50% против 9,35%, 95% доверительный интервал [ДИ] 0,42–0,82) при отсутствии увеличения частоты тромбоэмболических событий и значительным снижением частоты кровотечений (95% доверительный интервал [ДИ] 0,22–0,72). Результаты исследования PROACT демонстрируют убедительные доказательства того, что пациенты после имплантации механических ИКС модели Оп-Х, обладающих низким тромбогенным потенциалом, могут получать антикоагулянтную терапию в сниженной дозе (МНО 1,5 – 2,0).

Аналогичные результаты получены в исследовании LOWERING-IT [11]. В данном исследовании проводился сравнительный анализ двух групп – антикоагулянтная терапия сниженной интенсивности (МНО 1,5 – 2,5) и стандартной интенсивности (МНО 2,0 – 3,0) у 396 пациентов, перенесших механическое протезирование аортального клапана и имеющих низкий риск тромбоэмболических событий. У 1 пациента из 197 в группе со сниженным МНО и у 3 пациентов из 199 в группе со стандартным целевым диапазоном МНО зарегистрированы тромбоэмболические события ($p = 0,62$). Геморрагические события зафиксированы у 6 пациентов в группе антикоагулянтной терапии сниженной интенсивности и у 16 пациентов в группе стандартной антикоагулянтной терапии ($p = 0,04$). Результаты исследования демонстрируют, что применение антикоагулянтной терапии сниженной интенсивности (МНО 1,5 – 2,5) сопровождается снижением частоты кровотечений при сопоставимом риске тромбоэмболических событий.

Настоящее исследование отражает результаты сравнительного анализа клинических исходов и частоты развития антикоагулянт-обусловленных осложнений у пациентов с механическими протезами аортального клапана при длительном приеме варфарина с терапевтическим и сниженным значением МНО и демонстрирует негативную тенденцию частоты событий первичной конечной точки в группе пациентов со сниженным значением МНО. Стоит отметить, что большая часть событий первичной конечной точки представлена ОНМК по ишемическому типу (5%) в исследуемой группе.

Ограничения исследования

Исследование является одноцентровым – пациенты проходили лечение в одном, хотя и специализированном центре, что может снизить доказательность полученных выводов.

Заключение

Таким образом, настоящее исследование демонстрирует тенденцию к увеличению риска развития ишемических (кардиоэмболических) инсультов при снижении целевого значения МНО ($2 \pm 0,5$) по сравнению со стандартной терапией у пациентов после механического протезирования аортального клапана, принимающих варфарин. Частота развития тромбоэмболических событий в группе сниженного МНО превышает частоту геморрагических осложнений при проведении сравнительного анализа двух групп. Пациенты не получают преимуществ в отношении антикоагулянт-ассоциированных осложнений (системная эмболия, тромбозы ИКС, большие кровотечения) при снижении уровня МНО.

На наш взгляд, необходимы рандомизированные контролируемые исследования, оценивающие возможности снижения целевого диапазона МНО после механического протезирования клапанов сердца. Первоначально целесообразным является проведение исследования, направленного на анализ влияния сниженного уровня МНО с добавлением дезагрегантов на риск антикоагулянт-обусловленных осложнений после имплантации механических протезов в аортальную позицию. Добавление дезагрегантов к антикоагулянтной терапии у пациентов после имплантации механических ИКС может снижать риск развития системных тромбоэмболических осложнений.

Вклад авторов

С. А. Уранова-Ткаченко: концепция и дизайн работы, сбор и анализ данных, написание статьи, утверждение окончательного варианта.

А.В. Богачев-Прокофьев: концепция и дизайн работы, исправление статьи, утверждение окончательного варианта.

Р.М. Шарифулин: сбор и анализ данных, утверждение окончательного варианта.

Я.М. Смирнов: сбор и анализ данных, утверждение окончательного варианта.

А.Н. Пивкин: сбор и анализ данных, утверждение окончательного варианта.

А.С. Залесов: сбор и анализ данных, утверждение окончательного варианта.

Д.А. Астапов: концепция и дизайн работы, написание статьи, исправление статьи, утверждение окончательного варианта.

Все авторы утвердили окончательную версию статьи.

Author contributions

Sofya A. Uranova-Tkachenko: concept and study design, data collection and analysis, wrote the manuscript, final approval of the version to be published.

Alexander V. Bogachev-Prokophiev: concept and study design, critical revision of the article, final approval of the version to be published.

Ravil M. Sharifulin: data collection and analysis, final approval of the version to be published.

Yaroslav M. Smirnov: data collection and analysis, final approval of the version to be published.

Alexei N. Pivkin: data collection and analysis, final approval of the version to be published.

Anton S. Zalesov: data collection and analysis, final approval of the version to be published.

Dmitry A. Astapov: conception and study design, drafting the article, critical revision of the article, final approval of the version to be published.

All authors approved the final version of the article.

Литература :

- Aluru J.S., Barsouk A., Saginala K., Rawla P., Barsouk A. Valvular Heart Disease Epidemiology. *Med. Sci. (Basel)*. 2022;10(2):32. <https://doi.org/10.3390/medsci10020032>
- Базылев В.В., Микуляк А.И., Шматков М.Г., Сенжапов И.Я., Денисов М.А. Открытое репротезирование механического митрального клапана баллонорасширяемым протезом по методике «клапан-в-клапан»: клинический случай. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2024;28(1):19–25. <https://doi.org/10.21688/1681-3472-2024-1-19-25>
- Комаров Р.Н., Ногинов В.К. Варианты клапаносохраняющего хирургического лечения синдрома двустворчатого аортального клапана. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2022;26(2):9–16. <https://doi.org/10.21688/1681-3472-2022-2-9-16>
- Yesiltas M.A., Haberal İ., Kuserli Y., Yildiz A., Koyuncu A.O., Özsoy S.D. Comparison of Short and Mid-Term Mortality and Morbidity in Patients with Severe Aortic Stenosis (Intermediate/High Risk) Who Underwent Transcatheter Aortic Valve Replacement and Surgical Aortic Valve Replacement. *Heart Surg. Forum*. 2020;23(2):E212–E220. <https://doi.org/10.1532/hsf.2913>
- Johansson I., Benz A.P., Kovalova T., Balasubramanian K., Fukakusa B., Lynn M.J. et al. Outcomes of Patients with a Mechanical Heart Valve and Poor Anticoagulation Control on Warfarin. *Thromb. Haemost.* 2024;124(7):613–624. <https://doi.org/10.1055/s-0043-1777827>
- Williams M.A., van Riet S. The On-X heart valve: mid-term results in a poorly anticoagulated population. *J. Heart Valve Dis.* 2006;15:80–86. <https://doi.org/10.1111/j.0886-0440.2004.04084.x>
- Taniguchi S., Hashizume K., Ariyoshi T., Hisata Y., Tanigawa K., Miura T. et al. Twelve years of experience with the ATS mechanical heart valve prostheses. *Gen. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2012;60(9):561–568. <https://doi.org/10.1007/s11748-012-0124-1>
- Gerdisch M.W., Hagberg R.C., Perchinsky M.J., Joseph M., Oo A.Y., Loubani M. et al. Low-dose warfarin with a novel mechanical aortic valve: Interim registry results at 5-year follow-up. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2024;168(6):1645–1655.e6. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2024.04.017>
- Puskas J.D., Gerdisch M., Nichols D., Fermin L., Rhenman B., Kapoor D. et al. PROACT Investigators. Anticoagulation and Antiplatelet Strategies After On-X Mechanical Aortic Valve Replacement. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2018;71(24):2717–2726. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.03.535>
- Энгиноев С.Т., Зеньков А.А., Чернов И.И., Джамбиева М.Н., Рамазанова Н.Э., Баев Д.Ю. и др. Непосредственные и среднесрочные результаты имплантации механического протеза «МедИжн-2» в аортальной позиции: десятилетний опыт одного центра. *Креативная хирургия и онкология*. 2024;14(1):20–28. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2024-14-1-20-28>
- Trella M., Torella D., Chiodini P., Franciulli M., Romano G., De Santo L. et al. LOWERING the INTensity of oral anticoagulant Therapy in patients with bileaflet mechanical aortic valve replacement: results from the "LOWERING-IT" Trial. *Am. Heart J.* 2010;160(1):171–178. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2010.05.005>

References:

- Aluru JS, Barsouk A, Saginala K, Rawla P, Barsouk A. Valvular Heart Disease Epidemiology. *Med Sci (Basel)*. 2022;10(2):32. <https://doi.org/10.3390/medsci10020032>
- Bazylev VV, Mikulyak AI, Shmatkov MG, Senzhapov IYa, Denisov MA. Open mitral valve replacement with a balloon-expandable prosthesis using the valve-in-valve technique: a case report. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokirurgiya = Circulation Pathology and Cardiac Surgery*. 2024;28(1):19–25. (In Russ.). <https://doi.org/10.21688/1681-3472-2024-1-19-25>
- Komarov RN, Noginov VK. The possibilities of valve-sparing surgical treatment of bicuspid aortic valve syndrome. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokirurgiya = Circulation Pathology and Cardiac Surgery*. 2022;26(2):9–16. (In Russ.). <https://doi.org/10.21688/1681-3472-2022-2-9-16>
- Yesiltas MA, Haberal İ, Kuserli Y, Yildiz A, Koyuncu AO, Özsoy SD. Comparison of Short and Mid-Term Mortality and Morbidity in Patients with Severe Aortic Stenosis (Intermediate/High Risk) Who Underwent Transcatheter Aortic Valve Replacement and Surgical Aortic Valve Replacement. *Heart Surg Forum*. 2020;23(2):E212–E220. <https://doi.org/10.1532/hsf.2913>
- Johansson I, Benz AP, Kovalova T, Balasubramanian K, Fukakusa B, Lynn MJ et al. Outcomes of Patients with a Mechanical Heart Valve and Poor Anticoagulation Control on Warfarin. *Thromb. Haemost.* 2024;124(7):613–624. <https://doi.org/10.1055/s-0043-1777827>
- Williams MA, van Riet S. The On-X heart valve: mid-term results in a poorly anticoagulated population. *J Heart Valve Dis*. 2006;15:80–86. <https://doi.org/10.1111/j.0886-0440.2004.04084.x>
- Taniguchi S, Hashizume K, Ariyoshi T, Hisata Y, Tanigawa K, Miura T,

- et al. Twelve years of experience with the ATS mechanical heart valve prostheses. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2012;60(9):561–568. <https://doi.org/10.1007/s11748-012-0124-1>
8. Gerdisch MW, Hagberg RC, Perchinsky MJ, Joseph M, Oo AY, Loubani M et al. Low-dose warfarin with a novel mechanical aortic valve: Interim registry results at 5-year follow-up. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2024;168(6):1645–1655.e6. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2024.04.017>
9. Puskas JD, Gerdisch M, Nichols D, Fermin L, Rhenman B, Kapoor D et al. PROACT Investigators. Anticoagulation and Antiplatelet Strategies After On-X Mechanical Aortic Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(24):2717–2726. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.03.535>
10. Enginoev ST, Ziankou AA, Chernov II, Dzhambieva MN, Ramazanova NE, Baev DYU et al. Immediate and mid-term results of implanting a MedInzh-2 mechanical prosthesis in the aortic position: ten-year experience of one center. *Creative surgery and oncology.* 2024;14(1):20–28. (In Russ.). <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2024-14-1-20-28>
11. Trella M., Torella D., Chiodini P., Franciulli M., Romano G., De Santol L. et al. LOWERing the INtensity of oral anticoGulant Therapy in patients with bileaflet mechanical aortic valve replacement: results from the "LOWERING-IT" Trial. *Am. Heart J.* 2010;160(1):171–178. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2010.05.005>

Сведения об авторах

Уранова-Ткаченко Софья Александровна, аспирант Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр им. акад. Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
ORCID: 0000-0002-9388-9309

Богачев-Прокофьев Александр Владимирович, доктор медицинских наук, директор института патологии кровообращения Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр им. акад. Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
ORCID: 0000-0003-4625-4631

Шарифулин Равиль Махарамович, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела новых хирургических технологий института патологии кровообращения, врач сердечно-сосудистый хирург Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр им. акад. Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
ORCID: 0000-0002-8832-2447

Смирнов Ярослав Максимович ✉, стажер-исследователь Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр им. акад. Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
ORCID: 0009-0000-2435-9868

Пивкин Алексей Николаевич, кандидат медицинских наук, врач сердечно-сосудистый хирург Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр им. акад. Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
ORCID: 0000-0002-5752-7474

Залесов Антон Сергеевич, младший научный сотрудник научно-исследовательского отдела новых хирургических технологий института патологии кровообращения Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр им. акад. Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
ORCID: 0000-0002-3928-7374

Астапов Дмитрий Александрович, доктор медицинских наук, заместитель генерального директора по организационно-методической работе Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр им. акад. Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
ORCID: 0000-0003-1130-7772

Authors

Dr. Sofya A. Uranova-Tkachenko, MD, postgraduate student, Meshalkin National Medical Research Center.
ORCID: 0000-0002-9388-9309

Dr. Alexander V. Bogachev-Prokophiev, MD, Dr. Sci (Medicine), Director of the Institute of Circulatory Pathology, Meshalkin National Medical Research Center.
ORCID: 0000-0003-4625-4631

Dr. Ravil M. Sharifulin, MD, Cand. Sci. (Medicine), Senior Researcher, Research Department of New Surgical Technologies, Institute of Circulatory Pathology, Meshalkin National Medical Research.
ORCID: 0000-0002-8832-2447

Dr. Yaroslav M. Smirnov ✉, MD, intern researcher, Meshalkin National Medical Research Center.
ORCID: 0009-0000-2435-9868

Dr. Alexei N. Pivkin, MD, Cand. Sci. (Medicine), cardiovascular surgeon of the Meshalkin National Medical Research Center.
ORCID: 0000-0002-5752-7474

Dr. Anton S. Zalesov, MD, junior research assistant, Research Department of New Surgical Technologies, Institute of Circulatory Pathology, Meshalkin National Medical Research.

ORCID: 0000-0002-3928-7374

Dr. Dmitry A. Astapov, MD, Dr. Sci. (Medicine), Deputy Director General for Organizational and Methodological Work, Meshalkin National Medical Research Center
ORCID: 0000-0003-1130-7772