

УДК 616.126.3-89

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-3-131-142>

АНТИКОАГУЛЯНТНАЯ ТЕРАПИЯ У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ПРОТЕЗИРОВАНИЕ КЛАПАНОВ СЕРДЦА МЕХАНИЧЕСКИМИ ПРОТЕЗАМИ

ТКАЧЕНКО С.А. *, АСТАПОВ Д.А., БОГАЧЕВ-ПРОКОФЬЕВ А.В., ЗАЛЕСОВ А.С., ПИВКИН А.Н., МАКАЕВ А.Г., АГАЕВА Х.А., ШАРИФУЛИН Р.М.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е. Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Новосибирск, Россия

Резюме

Приобретенные пороки сердца имеют высокую распространенность среди пациентов разных возрастных групп и являются значимой социальной проблемой. Наиболее эффективным методом лечения данной патологии является хирургическая коррекция, включающая протезирование механическими клапанами сердца с последующей постоянной антикоагулянтной терапией с применением антагонистов витамина К и постоянным контролем международного нормализованного отношения (МНО). Вопрос оптимизации подходов к терапии антикоагулянтами для указанной категории пациентов становится

все более актуальным. В настоящей работе освещены основные проблемы и возможные пути их решения для пациентов, перенесших имплантацию механического протеза и нуждающихся в постоянном приеме антагонистов витамина К.

Ключевые слова: варфарин, МНО, искусственный клапан сердца, механический протез

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда, проект № 22–15–20005.

Для цитирования:

Ткаченко С.А., Астапов Д.А., Богачев-Прокофьев А.В., Залесов А.С., Пивкин А.Н., Макаев А.Г., Агаева Х.А., Шарифулин Р.М. Антикоагулянтная терапия у пациентов, перенесших протезирование клапанов сердца механическими протезами. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2023;8(3): 131-142. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-3-131-142>

*Корреспонденцию адресовать:

Ткаченко Софья Александровна, 630055, Россия, г. Новосибирск, ул. Речкуновская, д. 15, E-mail: tkachenko_s@meshalkin.ru
© Ткаченко С. А. и др.

CASE REPORT

OPTIMIZATION OF ANTICOAGULANT THERAPY IN PATIENTS UNDERGOING MECHANICAL HEART VALVE REPLACEMENT

SOFYA A. TKACHENKO *, DMITRY A. ASTAPOV, ALEXANDER V. BOGACHEV-PROKOFIEV, ANTON S. ZALESOV, ALEXEY N. PIVKIN, ALEXANDER G. MAKAEV, KHAVA A. AGAEVA, RAVIL M. SHARIFULIN

Meshalkin National Medical Research Center, Novosibirsk, Russian Federation

For citation:

Sofya A. Tkachenko, Dmitry A. Astapov, Alexander V. Bogachev-Prokofiev, Anton S. Zalesov, Alexei N. Pivkin, Alexander G. Makaev, Khava A. Agaeva, Ravil M. Sharifulin. Optimization of anticoagulant therapy in patients undergoing mechanical heart valve replacement. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2023;8(3): 131-142. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-3-131-142>

*Corresponding author:

Dr. Sofya A. Tkachenko, 15, Rechkunovskaya Street, 630055, Novosibirsk, Russian Federation, E-mail: tkachenko_s@meshalkin.ru
© Sofya A. Tkachenko, et al.

English ►

Abstract

Acquired heart defects have a high prevalence among patients of different age groups and represent a significant social problem. To date, surgery remains the only effective option to treat acquired heart disease, and replacement of the dysfunctional heart valves frequently relies on mechanical prosthetic heart valves which implantation requires lifelong anticoagulant therapy with vitamin K antagonists and constant monitoring of international normalised ratio. However, the optimal target range for international normalised ratio values remains poorly defined. Optimisation of the approaches to anticoagulant thera-

py for this category of patients is becoming increasingly important. This paper highlights the main problems and possible solutions for patients who have undergone implantation of mechanical heart valves and need constant intake of vitamin K antagonists.

Keywords: warfarin, international normalised ratio, artificial heart valves, mechanical heart valves

Conflict of Interest

None declared.

Funding

This work was supported by the Russian Science Foundation, project No. 22–15–20005.

Введение

Приобретенные пороки сердца связаны со значительной сердечно-сосудистой смертностью и смертностью от всех причин, независимо от функции желудочков и сопутствующих заболеваний [1]. Хирургическая коррекция приобретенных пороков сердца является наиболее эффективным методом лечения данной патологии.

При невозможности проведения клапансохраняющей процедуры механические клапаны рекомендуются для имплантации пациентам молодого и среднего возрастов в позиции левых отделов сердца как протезы выбора, однако это приводит к необходимости пожизненного поддержания состояния гипокоагуляции.

Осложнения, обусловленные приемом антикоагулянтов после протезирования клапанов сердца, являются одной из самых частых причин госпитализаций пациентов в отдаленном периоде.

Кровотечения различной локализации составляют до 70% от всех госпитализаций [2]. Снижение целевого показателя Международного Нормализованного Отношения (МНО) у данной категории пациентов является вариантом решения, особенно после имплантации искусственных клапанов сердца (ИКС) нового поколения, которые обладают меньшей тромбогенностью [3,4].

Риск тромботических осложнений варьируется в зависимости от типа механического протеза и позиции, в которую он имплантирован. Механический протез в митральной позиции связан с почти вдвое большим риском тромбообразования, чем в аортальной позиции. Исследования, в которых рассматривались более современные модели механических клапа-

нов сердца, сообщают о более низкой частоте тромбоэмболических осложнений в сравнении с клапанами Старр-Эдвардса или механическими дисковыми клапанами, особенно для ИКС в аортальной позиции [5,6]. Пациенты с дополнительными факторами риска (фибрилляция или трепетание предсердий, тромбозы и тромбоэмболии в анамнезе, острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, дисфункция левого желудочка, гиперкоагуляционные состояния) демонстрируют более высокую частоту тромбоэмболии, чем пациенты без этих состояний [7].

Развитие антикоагулянт-ассоциированных осложнений в отдаленном периоде после протезирования клапанов сердца сопровождается снижением качества жизни пациентов либо заканчивается летальным исходом. Вопрос формирования новых подходов к медикаментозной терапии для указанной категории пациентов становится всё более актуальным.

Антикоагулянтная терапия у пациентов, перенесших протезирование клапанов сердца механическими протезами

Всем пациентам, перенесшим протезирование клапанов сердца с имплантацией механического протеза, пожизненно рекомендована пероральная антикоагулянтная терапия с использованием антагонистов витамина К (АВК) [8]. Группа АВК включает препараты с разными фармакокинетическими свойствами, но с общим механизмом действия, в основе которого лежит ингибирование процессов гамма-карбоксилирования факторов свертывания II, VII, IX, X, что приводит к нарушению синтеза их форм со сниженной или отсутствующей активностью. Наиболее широко в мире в практической деятельности применяются производные

монокумарина – варфарин (кумадин) и аценокумарол (синкумар), что обусловлено их оптимальной продолжительностью действия и хорошей переносимостью [9]. С 2002 г. варфарин стал доступен для пациентов в России [10]. Применение варфарина требует постоянного мониторинга степени гипokoагуляции показателем МНО. Терапия АВК имеет несколько недостатков, которые могут приводить к вариабельности значений МНО и уменьшению процента нахождения времени в терапевтическом диапазоне: пищевые и лекарственные взаимодействия, регулярный лабораторный мониторинг.

В первоначальных исследованиях эффективность пероральной антикоагулянтной терапии контролировалась определением протромбинового времени с использованием коммерческих тромбопластинов с различной чувствительностью. В начале 1950-х годов Wright I.S. и соавт. предположили, что оптимальный терапевтический диапазон антикоагулянтной терапии (с использованием коммерческого тромбопластина мозга кролика) достигается при соотношении протромбинового времени, в 2–2,5 раза превышающем нормальное контрольное значение (эквивалентно МНО 4,4–7,5) [11,12]. В 1967 г. Gadboys и соавт. сообщили, что у 90% пациентов, перенесших протезирование клапана сердца с имплантацией механического протеза, развилось большое кровотечение при соотношении протромбинового времени выше терапевтического диапазона примерно в 1,7–2,5 раза [13]. В 1971 г. Friedli et coll. [14] установили, что у пациентов с механическим клапаном сердца и соотношением протромбинового времени, определяемого в 1,5 раза выше контрольного времени в терапевтическом диапазоне, риск тромбоэмболии составлял 3% по сравнению с 19% у пациентов с недостаточным соотношением протромбинового времени (определяемым как $\leq 1,5$ -кратное снижение контрольного времени терапевтического диапазона). На основании данных вышеперечисленных исследований контроль эффективности АВК был скорректирован для достижения коэффициента протромбинового времени в 1,5–2,5 раза выше контрольного уровня у пациентов с механическими клапанами сердца [15]. Впоследствии стало очевидным, что тромбопластины мозга кролика, используемые в коммерческих целях в Северной Америке, менее чувствительны к снижению витамин-К зависимых факторов

свертывания крови, чем стандартизированный тромбопластин мозга человека, используемый в Европе. Это сопровождалось тем, что североамериканские пациенты непреднамеренно получали более интенсивную антикоагулянтную терапию и имели более высокую частоту кровотечений по сравнению с европейскими пациентами. Для стандартизации мониторинга свертывания крови при применении пероральных антикоагулянтов Всемирная организация здравоохранения инициировала разработку эталонного препарата тромбопластина из мозга человека [12]. В 1983 г. Международный комитет по стандартизации в гематологии рекомендовал принять единую систему калибровки, в которой соотношение протромбинового времени (протромбиновое время пациента по сравнению с контрольным временем) выражается МНО. Система МНО позволила стандартизировать ведение пациентов, принимающих антагонисты витамина К, после протезирования клапанов сердца.

Британское общество гематологии в 1984 году рекомендовало с целью профилактики тромбоза и тромбоэмболии поддерживать значения МНО в диапазоне 3,0–4,5 у пациентов с ИКС, принимающих пероральные антикоагулянты. Однако при таком высоком уровне МНО параллельно со снижением частоты тромбозов клапанов и тромбоэмболических осложнений нарастала частота антикоагулянт-ассоциированных кровотечений [10].

Turpie и соавт. в 1988 г. [16] оценили риски и преимущества применения варфарина у пациентов с механическими протезами или биологическими клапанами высокого риска при соотношении протромбинового времени от 1,6 до 2,0 (МНО от 3,0 до 4,5), в комбинации с аспирином 100 мг/сут в сравнении с приемом только антикоагулянтов при равном соотношении протромбинового времени. У пациентов, получавших варфарин в комбинации с аспирином, частота клинически значимой эмболии была ниже ($p=0,04$), однако общее количество кровотечений было значительно выше: 32,7% против 26,1% ($p=0,006$). Частота больших кровотечений была одинаковой в обеих группах.

Результаты исследования Altman R. и соавт. [17] продемонстрировали, что применение диапазона МНО от 2 до 3, когда пероральная антикоагулянтная терапия используется вместе с препаратами, ингибирующими функцию тромбоцитов (дипиридамом 150 мг/сут и аспирином

660 мг/сут), у пациентов после механического протезирования клапанов сердца приводит к значимому снижению частоты кровотечений при сопоставимом низком риске тромбоэмболии.

В 1990 г. Британское общество гематологии рекомендовало целевой диапазон МНО от 3,0 до 4,5, а в 1992 году Американский колледж торакальных врачей рекомендовал целевой диапазон от 2,5 до 3,5 для всех позиций механических протезов клапанов сердца [18].

В 1993 г. Turpie и соавт. [19] в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании оценили эффективность и безопасность добавления аспирина 100 мг/день к терапии варфарином (целевое МНО 3,0–4,5) у 370 пациентов с механическими или биологическими клапанами сердца с высоким риском тромбоэмболических осложнений. Снижение смертности от всех причин в группе комбинированной терапии было обусловлено, главным образом, снижением смертности вследствие заболеваний системы кровообращения. Разницы в частоте развития острого нарушения мозгового кровообращения зафиксировано не было. Предположительно, эффективность комбинированной терапии достигается за счет снижения риска эмболии на фоне атеросклероза и не связана с тромбоэмболией при ИКС [20].

В 1995 г. Cannegieter и соавт. сообщили о наиболее безопасном целевом диапазоне МНО 2,5–4,9 в зависимости от позиции и типа ИКС у пациентов, перенесших механическое протезирование клапанов сердца. Поскольку исход кровотечений у этих пациентов был более тяжелым, чем исход тромбоэмболических осложнений, авторы утверждают, что оптимальный целевой уровень МНО должен находиться на нижней границе оптимального диапазона с целью снижения риска развития кровотечения [21]. Кроме того, фактически достигнутое МНО, как правило, несколько ниже целевого уровня, поэтому авторы рекомендовали целевой диапазон МНО 3,0–4,0 для всей группы пациентов.

Европейская рабочая группа по приобретенным порокам клапанов сердца и Gohlke-Barwolf в 1995 г. определила целевой показатель МНО 3,0–4,5 для пациентов с механическими клапанами сердца первого поколения. Для пациентов с механическими клапанами второго поколения целевое МНО должно составлять 3,0–3,5 после протезирования митрального клапана и 2,5–3,0

после протезирования аортального клапана. В особых случаях, при наличии факторов риска тромбоэмболии (пациенты с фибрилляцией предсердий, тромбоэмболией в анамнезе, диаметром левого предсердия >50 мм по данным эхокардиографии, тромбозом или кальцификацией левого предсердия), может потребоваться коррекция указанных диапазонов [22]. Эти рекомендации были подкреплены доказательствами низкого качества – вышеперечисленные исследования предоставляют мало общих рекомендаций из-за ограничений вследствие критериев отбора, небольшого числа пациентов с коротким периодом наблюдения и различными методологиями [23].

В исследовании AREVA 380 пациентов были рандомизированы на 2 группы в зависимости от терапевтического диапазона МНО: 188 для МНО от 2,0 до 3,0 и 192 для МНО от 3,0 до 4,5. Средний период наблюдения составил 2,2 года. Данное исследование сообщает, что умеренный режим антикоагуляции (МНО 2,0–3,0) обеспечивает защиту популяции пациентов с механическими протезами клапанов левых отделов сердца от риска тромбоэмболии, аналогично той, которая предполагается при более интенсивном режиме (МНО 3,0–4,5), при этом значительно снижается риск всех кровотечений (на 38%).

Анализ данных исследования GELIA [24] демонстрирует, что три различных уровня пероральной антикоагуляции в диапазоне 2,0–3,5, 2,5–4,0 и 3,0–4,5, по существу, эквивалентны с точки зрения частоты тромбоэмболии и кровотечений. Это крупномасштабное многоцентровое рандомизированное проспективное исследование поддерживает низкоинтенсивную антикоагулянтную терапию с целевым МНО 2,0–3,5 у пациентов с протезами St. Jude в аортальной и митральной позициях. Hering и соавт. поддержали дальнейшее изучение интенсивности антикоагуляции у пациентов с современными механическими протезами клапанов сердца.

В 2014 г. Koertke и соавт. [25] изучили эффективность и безопасность целевого диапазона МНО 1,6–2,1 у пациентов, перенесших протезирование аортального клапана механическими протезами и выполняющих самоконтроль международного нормализованного соотношения. Результаты исследования демонстрируют, что еженедельный самоконтроль МНО при приеме варфарина в очень низких дозах (МНО

1,6–2,1) под контролем телемедицины сопоставим с МНО при приеме варфарина в низких дозах (МНО 1,8–2,8) в отношении риска тромботических событий и превосходит риск развития кровотечений.

В исследовании «*LOWERING-IT*» [5] проводилось сравнение 2 режимов антикоагулянтной терапии у 396 пациентов с низким риском тромбозомболических событий (однократное протезирование аортального клапана, размер протеза клапана ≥ 21 мм, сохраненная фракция выброса левого желудочка, диаметр левого предсердия < 47 мм): 197 пациентов были включены в группу низкоинтенсивного режима с диапазоном МНО 1,5–2,0 и 199 пациентов – в группу со стандартным диапазоном МНО от 2,0 до 3,0. При сравнении конечных точек после окончания среднего периода наблюдения 5,6 г. частота тромбозомболических событий (тромбоз ИКС, ишемический инсульт, транзиторная ишемическая атака и коронарная и/или периферическая эмболия) была сопоставимой в двух группах ($p = 0,62$). Случаев тромбоза ИКС не было. Геморрагические события наблюдались у 6 пациентов в группе сниженного МНО и 16 – в группе стандартного МНО ($p = 0,04$), что демонстрирует значимое снижение частоты кровотечений в группе с низкоинтенсивным режимом антикоагулянтной терапии. Следует подчеркнуть, что данные исследования «*LOWERING-IT*» относятся только к группе пациентов с низким риском тромбозомболических событий и первичным изолированным протезированием аортального клапана.

Согласно Рекомендациям ACC/AHA 2020 года по ведению пациентов с приобретенными пороками сердца [26], пациенты, не имеющие факторов риска тромбозомболии, после имплантации механического протеза аортального клапана On-X (ON-X Life Technologies Inc., Остин, Техас) могут получать в качестве долгосрочной терапии варфарин с более низким целевым диапазоном МНО 1,5–2,0 в сочетании с приемом аспирина 75–100 мг в день (класс рекомендаций 2b). В течение первых 3 месяцев после операции используется дозировка варфарина для достижения целевого МНО 2,5 (диапазон 2,0–3,0) в сочетании с приемом аспирина в низких дозах. Данная рекомендация основывается на результатах рандомизированного клинического исследования PROACT [27], которое оценивает эффективность и безопасность терапии АВК с применением более низких доз варфарина (це-

левой диапазон МНО 1,5–2,0) в комбинации с низкими дозами аспирина в сравнении с продолжением приема варфарина со стандартным целевым диапазоном МНО 2,0–3,0 через 3 месяца после механического протезирования аортального клапана протезом On-X. Продолжительность наблюдения в среднем составила 3,8 г. В группе сниженного МНО наблюдалось значительно меньше больших и малых кровотечений ($p = 0,021$), в то время как частота инсульта, транзиторной ишемической атаки, общих неврологических событий и смертности от всех причин была одинаковой между группами. Эти данные свидетельствуют о том, что МНО, равное 1,5, может быть нижней границей соответствующего диапазона антикоагуляции для пациентов после механического протезирования аортального клапана с высоким риском тромбозомболических событий. Ограничением исследования является тот факт, что все пациенты, принимавшие варфарин, также получали аспирин, поэтому нельзя экстраполировать клинические результаты применения только варфарина на всю популяцию пациентов с механическими протезами в аортальной позиции.

Результаты систематического обзора и мета-анализа Gupta и соавт. [28] показали, что более низкие целевые показатели МНО снижают риск кровотечения по сравнению с более высокими показателями (22% и 40% пациентов соответственно, $p=0,03$) без существенной разницы в смертности от всех причин (5,5% и 8,5%, $p=0,47$) или тромбозомболических осложнений (2% в обеих группах, $p=0,25$). Полученные данные не подтверждают действующие рекомендации, поддерживающие более высокие целевые показатели МНО для пациентов с ИКС и дополнительными факторами риска тромбозомболии.

Антикоагулянтная терапия у кардиохирургических пациентов с особыми клиническими состояниями

Беременность. Беременность является гиперкоагуляционным состоянием [29] и характеризуется следующими изменениями системы гемостаза: увеличение агрегации тромбоцитов после первого триместра [30], повышение уровня факторов свертывания крови (II, VII, VIII, IX, X, XII, XIII и фактор фон Виллебранда) [29], снижение эндогенных антикоагулянтных эффектов (повышенная резистентность к активированному протеину С и снижение уровня свободного протеина S) [29,31], модифицированная фибринолитическая способность

[29,31]. Кроме того, к физиологическим изменениям во время беременности относятся увеличение объема материнской плазмы примерно на 50% наряду с увеличением почечного кровотока и скорости клубочковой фильтрации ко второму триместру, что приводит к увеличению объема распределения и снижению концентрации водорастворимых лекарственных препаратов, а также – к более быстрой экскреции препаратов через почки [32,33].

Гиперкоагуляция во время беременности и в послеродовом периоде направлена на предотвращение развития акушерских кровотечений, что достигается за счет повышенного риска артериальной и венозной тромбоэмболии. Это имеет важное значение для беременных женщин с механическими протезами клапанов, поскольку состояние гиперкоагуляции во время беременности увеличивает риск тромбоза ИКС и тромбоэмболии с частотой от 7% до 23% [34]. Тромбоз протеза может вызвать тяжелую сердечную недостаточность и тромбоэмболические осложнения, приводящие к увеличению риска материнской (1%–4%) и внутриутробной смертности [34–37].

Выбор препарата и режима дозирования антикоагулянтной терапии у беременных женщин с механическими протезами клапанов сердца является сложной задачей. Это тонкий баланс, который должен учитывать врач, оценивая риски тромбоэмболических событий у матери и риски возникновения потенциальной антикоагулянт-ассоциированной эмбриопатии плода.

По мнению Cannegieter S.C. и соавт. варфарин является «золотым стандартом» антикоагулянтной терапии у беременных пациенток с механическими клапанами сердца [38]. Производные кумарина снижают риск тромбоэмболических осложнений у беременных женщин до 3,7% с вероятностью материнской смертности 0,5–1,8% [39]. Однако данная рекомендация направлена, главным образом, на сохранение здоровья матери и не учитывает значимые побочные эффекты для плода, обусловленные приемом варфарина во время беременности.

При наличии небольшой молекулярной массы АВК могут проникать через плацентарный барьер и вызывать тератогенные побочные эффекты (гипоплазия средней части лица, аномалии центральной нервной системы, такие как гидроцефалия и атрофия зрительного нерва), а также возможны выкидыш и мертворождение. У 7% женщин, принимающих варфарин в течение

1 триместра беременности, может развиться эмбриопатия плода [39]. По данным Nadeem S, Khilji S.A. и соавт., варфарин в дозировке <5 мг является безопасным антикоагулянтом для беременных женщин после протезирования клапанов сердца. В группе пациенток, принимавших >5 мг варфарина в сутки, были распространены выкидыши, кесарево сечение у беременных женщин, а также низкий вес при рождении и недоношенности плода [40].

Анализ подгрупп, основанный на дозировке варфарина (высокая доза >5 мг/сут по сравнению с низкой дозой варфарина ≤5 мг/сут), показал, что частота гибели плода возросла до 63% в группе варфарина в высоких дозах по сравнению с 19% в группе низких доз [41].

В первом триместре беременности применение и трансплацентарный перенос антагонистов витамина К, обладающих тератогенными эффектами, может привести к возникновению антикоагулянт-ассоциированной эмбриопатии и врожденных пороков развития у развивающегося эмбриона [34,36,42]. Применение АВК во время беременности связано с антикоагулянт-ассоциированной эмбриопатией у 6,4% [4,6%–8,9%] живорожденных [43]. Мета-анализ проспективных исследований, проведенный Wang J. и соавт., демонстрирует, что эмбриопатия наблюдалась только в двух случаях [44] и риск тератогенного эффекта варфарина может быть переоценен. Применение варфарина в течение первого триместра является более безопасным для матери, но связано с частой потерей плода, особенно при дозах, превышающих 5 мг в сутки. Частота осложнений, таких как тромбоз ИКС, выше у женщин, которые получают низкомолекулярный или нефракционированный гепарин в течение первого триместра, хотя исход для плода лучше, поскольку гепарин не проникает через плаценту [45]. Кроме того, существует повышенный риск самопроизвольных аборт и мертворождений, связанных с использованием АВК во время беременности [34,36,42]. В редких случаях перенос АВК через плаценту плоду в поздних триместрах также может привести к внутриутробному кровоизлиянию и внутричерепному кровотечению [34,36,42]. Существуют также различные неврологические дефекты, связанные с воздействием АВК, включая микроцефалию, умственную отсталость, гипотонию, агенезию мозолистого тела и атрофию зрительного нерва [41].

Возможности снижения целевого диапазона МНО антикоагулянтов у беременных женщин, ранее перенесших протезирование клапанов сердца, до настоящего времени не изучены.

Печеночная недостаточность. Хронические заболевания печени оказывают значимое влияние на баланс гемостаза вследствие снижения синтетической функции печени и гемодинамических изменений, вызванных портальной гипертензией [46]. При печеночной недостаточности происходит снижение синтеза плазменных факторов свертывания, что сопровождается удлинением протромбинового времени, которое является отражением активности факторов I, II, V, VII и X [47,48]. Большинство про- и антифибринолитических белков, включая плазминоген, α_2 -антиплазмин, активиремый тромбином ингибитор фибринолиза и FXIII, синтезируются в печени и снижаются при хронических заболеваниях печени; тканевой активатор плазминогена (tPA) синтезируется в эндотелиальных клетках, его уровни при хронической патологии печени обычно повышены из-за усиленной продукции эндотелием и снижения печеночного клиренса [49]. Существуют фактические данные, что итоговый эффект этих изменений заключается в гиперфибринолизе при циррозе печени [50]. Пациенты с прогрессирующим заболеванием печени имеют гипокоагуляцию и прогеморрагическое состояние, усугубляемое тромбоцитопенией и тромбоцитопатией [51]. Множественные гематологические нарушения могут способствовать развитию таких распространенных осложнений, как геморрагический диатез и кровотечения [52]. По данным Brigden и соавт. [53], пациенты с алкоголизмом или заболеваниями печени значительно чаще имели повышенное значение МНО. Gallus и соавт. [54] отметили, что более 50% пациентов с печеночной недостаточностью имеют кровотечения в анамнезе.

В настоящее время установлено, что пациенты с циррозом печени подвержены риску как кровотечений, так и тромботических осложнений (тромбоз воротной вены, тромбоз глубоких вен нижних конечностей и эмболия легочной артерии, а также коронарные или цереброваскулярные инфаркты) [55]. У пациентов с печеночной недостаточностью наблюдается снижение уровня антикоагулянтных белков, включая антитромбин III, протеины S или C, и увеличение прокоагулянтных факторов (таких как фактор VIII или фактор фон Виллебранда); в такой

ситуации гемостатический баланс со склонностью к кровотечениям или тромботическим событиям зависит от клинических условий [48]. Последние данные свидетельствуют о том, что у пациентов с заболеваниями печени вероятность развития геморрагического осложнения не выше, чем тромботического [48].

Однако пациенты с компенсированной печеночной недостаточностью имеют практически нормальные показатели свертываемости крови («сбалансированный гемостаз») [51,56,57].

По мнению Steuber T.D. и соавт. [58], антикоагулянтная терапия с использованием варфарина является наиболее предпочтительной при наличии у пациента печеночной недостаточности за счет возможности мониторинга и соответствующей коррекции дозы. Нет данных о режиме дозирования нефракционированного гепарина у пациентов с печеночной недостаточностью. Применение низкомолекулярных гепаринов (за исключением далтепарина) вследствие их почечной экскреции увеличивает риск развития кровотечений, так как большинство пациентов имеют сопутствующую ХБП [59].

Почечная недостаточность. Почечная недостаточность вызывает изменения в системе гемостаза, предрасполагающие к возникновению как протромботических состояний, так и кровотечений. Изменения коагуляции обусловлены различными патофизиологическими механизмами, которые вызывают хроническую болезнь почек (ХБП), также они различаются при остром повреждении почек (ОПП) по сравнению с ХБП и у пациентов, находящихся на диализе [60].

Патофизиологическим субстратом гиперкоагуляционного состояния при ХБП являются 3 компонента триады Вирхова:

- повреждение/дисфункция эндотелия вследствие уремии является важным фактором, способствующим провоспалительному, прокоагулянтному и пролиферативному состоянию [61];
- измененные протромботические компоненты системы свертывания крови и повышенная активность тромбоцитов создают состояние гиперкоагуляции [60];
- ремоделирование предсердий и желудочков, а также повышение артериальной жесткости вследствие раннего начала атеросклероза и кальцификации сосудов приводят к нарушениям гемодинамики, таким как турбулентный кровоток и стаз крови [62].

Клиническим результатом взаимодействия между отдельными компонентами триады является повышенный риск тромбоэмболии.

Парадокс при ХБП заключается во взаимосвязи между высоким риском тромбоэмболий и кровотечениях со снижением функции почек [63]. Гиперреактивность тромбоцитов на ранних стадиях сменяется снижением их адгезии и агрегации при прогрессировании заболевания [64]. Прогеморрагическое состояние усиливается анемией, связанной с ХБП, внешними ятрогенными факторами (прием нестероидных противовоспалительных препаратов, антитромботических препаратов, антибиотиков; регулярные процедуры диализа) и поражениями желудочно-кишечного тракта [62].

Варфарин остается препаратом первой линии антикоагулянтной терапии у кардиохирургических пациентов при наличии терминальной стадии почечной недостаточности, хотя в таком случае решение о применении либо отказе от антикоагулянтов строго индивидуально [63]. Результаты исследования Sakaap S.A. и соавт. свидетельствуют о том, что пациентам с ХБП и терминальной почечной недостаточностью требуется снижение дозы варфарина примерно на 20% для поддержания терапевтического значения МНО [65]. Limdi N.A. и соавт. [66] установили, что для поддержания терапевтического эффекта варфарина пациентам с рСКФ =30-59 и <30 мл/мин/1,73 м² требовалось снижение средней дозы на 10% и 19% соответственно по сравнению с лицами с рСКФ ≥60 мл/мин/1,73 м².

Гипертиреоз. Авторы нескольких исследований сообщают о повышенном ответе на при-

ем АВК у пациентов, имеющих гипертиреозидные состояния, что требует снижения дозы антикоагулянтов в данной популяции. При достижении эутиреоза реакция на АВК нормализуется и, как следствие, дозировка варфарина и МНО стабилизируется. Потенциальным механизмом измененной реакции на варфарин во время гипертиреозидного состояния является увеличение аффинности варфарина к участкам рецепторов гепатоцитов посредством D-тироксина, что сопровождается снижением синтеза витамин К-зависимых факторов свертывания крови. Другим механизмом считается повышенный катаболизм витамин К-зависимых факторов свертывания крови (II, VII, IX, X) [47].

Гипотиреоз, напротив, связан со снижением эффективности АВК, также пациентам с ожирением, вероятнее всего, потребуются более высокие дозировки АВК за счет более высокого абсолютного объема распределения при инициации терапии [47].

Заключение

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 на риск антикоагулянт-обусловленных осложнений после имплантации механических протезов в аортальную позицию, имеющую самый низкий риск тромбоэмболических событий.

Литература:

1. Jung B., Vahanian A. Epidemiology of acquired valvular heart disease. *Can. J. Cardiol.* 2014;30:962-970. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2014.03.022>
2. 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/hcf.2913>
3. 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>
4. Taniguchi S., Hashizume K., Ariyoshi T., Hisata Y., Tanigawa K., Miura T., Odate T., Matsukuma S., Nakaji S., Eishi K. 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>
5. Torella M., Torella D., Chiodini P., Franciulli M., Romano G., De Santo L., De Feo M., Amarelli C., Sasso F.C., Salvatore T., Ellison G.M., Indolfi C., Cotrufo M., Nappi G. 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>
6. Model R., Simon P., Wolner E. On-X Prosthetic Heart Valve Trial. The On-X prosthetic heart valve at five years. *Ann. Thorac. Surg.* 2002;74:S1312-7. [https://doi.org/10.1016/S0003-4975\(02\)03968-1](https://doi.org/10.1016/S0003-4975(02)03968-1)
7. Eckman M.H., Beshansky J.R., Durand-Zaleski I., Levine H.J., Pauker S.G. Anticoagulation for noncardiac procedures in patients with prosthetic heart valves. Does low risk mean high cost? *JAMA.* 1990;263(11):1513-1521. <https://doi.org/10.1001/jama.1990.03440110079032>
8. Salem D.N., Stein P.D., Al-Ahmad A., Bussey H.I., Horstkotte D., Miller N., Pauker S.G. Antithrombotic therapy in valvular heart disease-native and prosthetic. *Chest.* 2004;126(Suppl.):457S-482S. https://doi.org/10.1378/chest.126.3_suppl.457S
9. Караськов А.М., Назаров В.М., Железнев С.И. *Дисфункции искусственных клапанов сердца.* Новосибирск: Гео, 2008. 247 с. ISBN 978-5-9747-0125-2
10. Орловский П.И., Шевченко Ю.Л., Гриценко В.В. *Искусственные клапана сердца.* СПб.: ОЛМА Медиа Групп, 2007. 447 с. ISBN 978-5-373-00314-8
11. Wright I.S., Beck D.F., Marple C.D. Myocardial infarction and its treatment with anticoagulants; summary of findings in 1031 cases. *Lancet.* 1954;266(6802):92-95. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(54\)90838-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(54)90838-7)
12. Hirsh J., Deykin D., Poller L. "Therapeutic range" for oral anticoagulant therapy. *Chest.* 1986;89(2 Suppl):11S-15S. https://doi.org/10.1378/chest.89.2_supplement.11s

13. Gadboys H.L., Litwak R.S., Niemetz J., Wisch N. Role of anticoagulants in preventing embolization from prosthetic heart valves. *JAMA*. 1967;202:282-286. <https://doi.org/10.1001/jama.1967.03130170082012>
14. Friedli B., Aerichide N., Grondin P., Campeau L. Thromboembolic complications of heart valve prostheses. *Am. Heart J.* 1971;81:702-708. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(71\)90015-9](https://doi.org/10.1016/0002-8703(71)90015-9)
15. Chesebro J.H., Adams P.C., Fuster V. Antithrombotic therapy in patients with valvular heart disease and prosthetic heart valves. *J Am Coll Cardiol.* 1986;8(6 Suppl B):41B-56B. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(86\)80006-7](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(86)80006-7)
16. Turpie A.G., Gunstensen J., Hirsh J., Nelson H., Gent M. Randomised comparison of two intensities of oral anticoagulant therapy after tissue heart valve replacement. *Lancet.* 1988;1(8597):1242-1245. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(88\)92070-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(88)92070-3)
17. Altman R., Rouvier J., Gurfinkel E., D'Ortencio O., Manzanel R., de La Fuente L., Favaloro R.G. Comparison of two levels of anticoagulant therapy in patients with substitute heart valves. *J. Thorac Cardiovasc. Surg.* 1991;101(3):427-431. [https://doi.org/10.1016/S0022-5223\(19\)36724-8](https://doi.org/10.1016/S0022-5223(19)36724-8)
18. Stein P.D., Alpert J.S., Copeland J., Dalen J.E., Goldman S., Turpie A.G. Antithrombotic therapy in patients with mechanical and biological prosthetic heart valves. *Chest.* 1992;102(4 Suppl):445S-455S. https://doi.org/10.1378/chest.102.4_supplement.445s
19. Turpie A.G., Gent M., Laupacis A., Latour Y., Gunstensen J., Basile F., Klimek M., Hirsh J. A comparison of aspirin with placebo in patients treated with warfarin after heart-valve replacement. *N. Engl. J. Med.* 1993;329:524-529. <https://doi.org/10.1056/NEJM199308193290802>
20. MacIsaac S., Jaffer I.H., Belley-Côté E.P., McClure G.R., Eikelboom J.W., Whitlock R.P. How Did We Get Here?: A Historical Review and Critical Analysis of Anticoagulation Therapy Following Mechanical Valve Replacement. *Circulation.* 2019;140(23):1933-1942. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041105>
21. Cannegieter S.C., Rosendaal F.R., Wintzen A.R., van der Meer F.J., Vandenbroucke J.P., Briët E. Optimal oral anticoagulant therapy in patients with mechanical heart valves. *N. Engl. J. Med.* 1995;333(1):11-17. <https://doi.org/10.1056/NEJM199507063330103>
22. Acar J., Iung B., Boissel J.P., Samama M.M., Michel P.L., Teppe J.P., Pory J.C., Breton H.L., Thomas D., Isnard R., de Gevigney G., Viguier E., Sfihi A., Hanania G., Ghannem M., Mirode A., Nemoz C. AREVA: multicenter randomized comparison of low-dose versus standard-dose anticoagulation in patients with mechanical prosthetic heart valves. *Circulation.* 1996;94(9):2107-2112. <https://doi.org/10.1161/01.cir.94.9.2107>
23. Loeliger E.A. Therapeutic target values in oral anticoagulation--justification of Dutch policy and a warning against the so-called moderate-intensity regimens. *Ann. Hematol.* 1992;64(2):60-65. <https://doi.org/10.1007/BF01715346>
24. Hering D., Piper C., Bergemann R., Hillenbach C., Dahm M., Huth C., Horstkotte D. Thromboembolic and bleeding complications following St. Jude Medical valve replacement: results of the German Experience With Low-Intensity Anticoagulation Study. *Chest.* 2005;127(1):53-59. <https://doi.org/10.1378/chest.127.1.53>
25. Koertke H., Zittermann A., Wagner O., Secer S., Christ of Huth, Sciangula A., Saggau W., Sack F.U., Ennker J., Cremer J., Musumeci F., Gummert J.F. Telemedicine-guided, very low-dose international normalized ratio self-control in patients with mechanical heart valve implants. *Eur. Heart J.* 2015;36(21):1297-1305. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu330>
26. Otto C.M., Nishimura R.A., Bonow R.O., Carabello B.A., Erwin J.P., Gentile F., Neid H., Krieger E.V., Mack M., McLeod C., O'Gara P.T., Rigolin V.H., Sundt T.M., Thompson A., Toly C. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines [published correction appears in *Circulation*. 2021 Feb 2;143(5):e228] [published correction appears in *Circulation*. 2021 Mar 9;143(10):e784]. *Circulation.* 2021;143(5):e35-e71. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000932>
27. Puskas J.D., Gerdisch M., Nichols D., Fermin L., Rhenman B., Kapoor D., Copeland J., Quinn R., Hughes G.C., Azar H., McGrath M., Wait M., Kong B., Martin T., Douville E.C., Meyer S., Ye J., Jamieson W.R.E., Landvater L., Hagberg R., Trotter T., Armitage J., Askew J., Accola K., Levy P., Duncan D., Yanagawa B., Ely J., Graeve A. 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>
28. Gupta S., Belley-Cote E.P., Sarkaria A., Pandey A., Spence J., McClure G., Panchal P., Jaffer I.H., An K., Eikelboom J., Whitlock R.P. International Normalized Ratio Targets for Left-Sided Mechanical Valve Replacement. *Thromb Haemost.* 2018;118(5):906-913. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1637755>
29. Brenner B. Haemostatic changes in pregnancy. *Thromb. Res.* 2004;114(5-6):409-414. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2004.08.004>
30. Burke N., Flood K., Murray A., Cotter B., Dempsey M., Fay L., Dicker P., Geary M.P., Kenny D., Malone F.D. Platelet reactivity changes significantly throughout all trimesters of pregnancy compared with the nonpregnant state: a prospective study. *BJOG.* 2013;120:1599-1604. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.12394>
31. Holmes V.A., Wallace J.M. Haemostasis in normal pregnancy: a balancing act? *Biochem. Soc. Trans.* 2005;33:428-432. <https://doi.org/10.1042/BST0330428>
32. Ansari J., Carvalho B., Shafer S.L., Flood P. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs commonly used in pregnancy and parturition. *Anesth. Analg.* 2016;122:786-804. <https://doi.org/10.1097/01.aoa.0000504701.05570.8d>
33. Krauer B., Krauer F. Drug kinetics in pregnancy. *Clin. Pharmacokinet.* 1977;2:167-181. <https://doi.org/10.2165/00003088-197702030->
34. Toyoda K. Antithrombotic therapy for pregnant women. *Neurol. Med. Chir (Tokyo).* 2013;53(8):526-530. <https://doi.org/10.2176/nmc.53.526>
35. Nishimura R.A., Otto C.M., Bonow R.O., Carabello B.A., Erwin J.P., Guyton R.A., O'Gara P.T., Ruiz C.E., Skubas N.J., Sorajja P., Sundt T.M., Thomas J.D. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [published correction appears in *Circulation*. 2014 Jun 10;129(23):e650]. *Circulation.* 2014;129(23):2440-2492. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000029>
36. Golland S., Elkayam U. Anticoagulation in pregnancy. *Cardiol. Clin.* 2012;30(3):395-405. <https://doi.org/10.1016/j.ccl.2012.05.003>
37. McLintock C. Anticoagulant therapy in pregnant women with mechanical prosthetic heart valves: no easy option. *Thromb. Res.* 2011;127 Suppl 3:S56-S60. [https://doi.org/10.1016/S0049-3848\(11\)70016-0](https://doi.org/10.1016/S0049-3848(11)70016-0)
38. Cannegieter S.C., Rosendaal F.R., Briët E. Thromboembolic and bleeding complications in patients with mechanical heart valve prostheses. *Circulation.* 1994;89(2):635-641. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.89.2.635>
39. Makhija N., Tayade S., Tilva H., Chadha A., Thatere U. Pregnancy After Cardiac Surgery. *Cureus.* 2022;14(11):e31133. <https://doi.org/10.7759/cureus.31133>
40. Nadeem S., Khilji S.A., Ali F., Jalal A. Continued use of Warfarin in lower dose has safe maternal and neonatal outcomes in pregnant women with Prosthetic Heart Valves. *Pak. J. Med. Sci.* 2021;37(4):933-938. <https://doi.org/10.12669/pjms.37.4.3924>
41. Xu Z., Fan J., Luo X., Zhang W.B., Ma J., Lin Y.B., Ma S.H., Chen X., Wang Z.P., Ou J.S., Zhang X. Anticoagulation Regimens During Pregnancy in Patients With Mechanical Heart Valves: A Systematic Review and Meta-analysis. *Can. J. Cardiol.* 2016;32(10):1248.e1-1248.e9. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2015.11.005>
42. van Driel D., Wesseling J., Sauer P.J., Touwen B.C., van der Veer E., Heymans H.S. Teratogen update: fetal effects after in utero exposure to coumarins overview of cases, follow-up findings, and pathogenesis. *Teratology.* 2002;66(3):127-140. <https://doi.org/10.1002/tera.10054>
43. Chan W.S., Anand S., Ginsberg J.S. Anticoagulation of pregnant women with mechanical heart valves: a systematic review of the literature. *Arch. Intern. Med.* 2000;160(2):191-196. <https://doi.org/10.1001/archinte.160.2.191>
44. Wang J., Li K., Li H., Zhu W., Sun H., Lu C. Comparison of anticoagulation regimens for pregnant women with prosthetic heart valves: A meta-analysis of prospective studies. *Cardiovasc. Ther.* 2017;35(6):10.1111/1755-5922.12292. <https://doi.org/10.1111/1755-5922.12292>
45. Ayad S.W., Hassanein M.M., Mohamed E.A., Gohar A.M. Maternal and Fetal Outcomes in Pregnant Women with a Prosthetic Mechanical Heart Valve. *Clin. Med. Insights. Cardiol.* 2016;10:11-17. <https://doi.org/10.4137/CMC.S36740>
46. Leonardi F., Maria N., Villa E. Anticoagulation in cirrhosis: a new paradigm?. *Clin. Mol. Hepatol.* 2017;23(1):13-21. <https://doi.org/10.3350/cmh.2016.0110>
47. Self T.H., Owens R.E., Sakaan S.A., Wallace J.L., Sands C.W., Howard-Thompson A. Effect of diseases on response to vitamin K antagonists. *Curr. Med. Res. Opin.* 2016;32(4):613-620. <https://doi.org/10.1185/03007795.2015.1134464>
48. Leonardi F., Maria N., Villa E. Anticoagulation in cirrhosis: a new paradigm?. *Clin. Mol. Hepatol.* 2017;23(1):13-21. <https://doi.org/10.3350/cmh.2016.0110>
49. McMurry H.S., Jou J., Shatzel J. The hemostatic and thrombotic complications of liver disease. *Eur. J. Haematol.* 2021;107(4):383-392. <https://doi.org/10.1111/ejh.13688>
50. Rijken D.C., Kock E.L., Guimarães A.H., Talens S., Darwish Murad S., Janssen H.L., Leebeek F.W. Evidence for an enhanced fibrinolytic capacity in cirrhosis as measured with two different global fibrinolysis tests. *J. Thromb. Haemost.* 2012;10(10):1538-7836. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2012.04901.x>
51. Tripodi A., Mannucci P.M. The coagulopathy of chronic liver disease. *N. Engl. J. Med.* 2011;365:147-156. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1011170>
52. McMurry H.S., Jou J., Shatzel J. The hemostatic and thrombotic

- complications of liver disease. *Eur. J. Haematol.* 2021;107(4):383-392. <https://doi.org/10.1111/ehj.13688>
53. Brigden M.L., Kay C., Le A., Graydon C., McLeod B. Audit of the frequency and clinical response to excessive oral anticoagulation in an outpatient population. *Am. J. Hematol.* 1998;59:22-27. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-8652\(199809\)59:1<22::AID-AJH5>3.0.CO;2-1](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-8652(199809)59:1<22::AID-AJH5>3.0.CO;2-1)
 54. Gallus A.S., Lucas C.R., Hirsh J. Coagulation studies in patients with acute infectious hepatitis. *Br. J. Haematol.* 1972;22(6):761-771. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.1972.tb05720.x>
 55. Lisman T., Kamphuisen P.W., Northup P.G., Porte R.J. Established and new-generation antithrombotic drugs in patients with cirrhosis - possibilities and caveats. *J. Hepatol.* 2013;59(2):358-366. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.03.027>
 56. Hoffman M., Monroe D.M. Coagulation 2006: a modern view of hemostasis. *Hematol. Oncol. Clin. North. Am.* 2007;21(1):1-11. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2006.11.004>
 57. Lisman T., Porte R.J. Rebalanced hemostasis in patients with liver disease: evidence and clinical consequences. *Blood.* 2010;116(6):878-885. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-02-261891>
 58. Steuber T.D., Howard M.L., Nisly S.A. Direct Oral Anticoagulants in Chronic Liver Disease. *Annals of Pharmacotherapy.* 2019;53(10):1042-1049. <https://doi.org/10.1177/1060028019841582>
 59. Gallagher J., Biesboer A.N., Killian A.J. Pharmacologic Issues in Liver Disease. *Crit. Care Clin.* 2016;32(3):397-410. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2016.02.003>
 60. Kumar S., Lim E., Covic A., Verhamme P., Gale C.P., Camm A.J., Goldsmith D. Anticoagulation in Concomitant Chronic Kidney Disease and Atrial Fibrillation: JACC Review Topic of the Week. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2019;74(17):2204-2215. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.08.1031>
 61. Potpara T.S., Ferro C.J., Lip G.Y.H. Use of oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and renal dysfunction. *Nat. Rev. Nephrol.* 2018;14(5):337-351. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2018.19>
 62. Lau Y.C., Proietti M., Guiducci E., Blann A.D., Lip G.Y.H. Atrial Fibrillation and Thromboembolism in Patients With Chronic Kidney Disease [published correction appears in J Am Coll Cardiol. 2016 Dec 27;68(25):2921]. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2016;68(13):1452-1464. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.06.057>
 63. Aursulesei V., Costache I.I. Anticoagulation in chronic kidney disease: from guidelines to clinical practice. *Clin. Cardiol.* 2019;42(8):774-782. <https://doi.org/10.1002/clc.23196>
 64. Limdi N.A., Nolin T.D., Booth S.L., Centi A., Marques M.B., Crowley M.R., Allon M., Beasley T.M. Influence of kidney function on risk of supratherapeutic international normalized ratio-related hemorrhage in warfarin users: a prospective cohort study. *Am. J. Kidney Dis.* 2015;65(5):701-709. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2014.11.004>
 65. Sakaan S.A., Hudson J.Q., Oliphant C.S., Tolley E.A., Cummings C., Alabd N.A., Self T.H. Evaluation of warfarin dose requirements in patients with chronic kidney disease and end-stage renal disease. *Pharmacotherapy.* 2014;34(7):695-702. <https://doi.org/10.1002/phar.1445>
 66. Limdi N.A., Beasley T.M., Baird M.F., Goldstein J.A., McGwin G., Arnett D.K., Acton R.T., Allon M. Kidney function influences warfarin responsiveness and hemorrhagic complications. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2009;20(4):912-921. <https://doi.org/10.1681/asn.2008070802>

References:

1. Iung B, Vahanian A. Epidemiology of acquired valvular heart disease. *Can J Cardiol.* 2014;30:962-70. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2014.03.022>
2. 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/hcf.2913>
3. Williams MA, van Riet S. The On-X heart valve: mid-term results in a poorly anticoagulated population. *J Heart Valve Dis.* 2006;15:80-6. <https://doi.org/10.1111/j.0886-0440.2004.04084.x>
4. Taniguchi S, Hashizume K, Ariyoshi T, Hisata Y, Tanigawa K, Miura T, Odote T, Matsukuma S, Nakaji S, Eishi K. 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>
5. Torella M, Torella D, Chiodini P, Franciulli P, Romano G, De Santo L, De Feo M, Amarelli C, Sasso FC, Salvatore T, Ellison GM, Indolfi C, Cotrufo M, Nappi G. 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>
6. Model R, Simon P, Wolner E. On-X Prosthetic Heart Valve Trial. The On-X prosthetic heart valve at five years. *Ann Thorac Surg.* 2002;74:S1312-7. [https://doi.org/10.1016/S0003-4975\(02\)03968-1](https://doi.org/10.1016/S0003-4975(02)03968-1)
7. Eckman MH, Beshansky JR, Durand-Zaleski I, et al. Anticoagulation for noncardiac procedures in patients with prosthetic heart valves. Does low risk mean high cost? *JAMA.* 1990;263:1513-1521. <https://doi.org/10.1001/jama.1990.03440110079032>
8. Salem DN, Stein PD, Al-Ahmad A, Bussey HI, Horstkotte D, Miller N, Pauker SG. Antithrombotic therapy in valvular heart disease-native and prosthetic. *Chest.* 2004;126(Suppl.):457S-482S. https://doi.org/10.1378/chest.126.3_suppl.457S
9. Karas'kov AM, Nazarov VM, Zheleznev SI. *Disfunktsii iskusstvennykh klapanov serdtsa*. Novosibirsk : Geo, 2008. 247 s. (In Russ.). ISBN 978-5-9747-0125-2
10. Orlovskiy PI, Shevchenko YuL, Gritsenko VV. *Iskusstvennye klapana serdtsa*. Saint Petersburg: OLMA Media Grupp, 2007. 447 s. ISBN 978-5-373-00314-8
11. Wright IS, Beck DF, Marple CD. Myocardial infarction and its treatment with anticoagulants; summary of findings in 1031 cases. *Lancet.* 1954;266(6802):92-95. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(54\)90838-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(54)90838-7)
12. Hirsh J, Deykin D, Poller L. "Therapeutic range" for oral anticoagulant therapy. *Chest.* 1986 Feb;89(2 Suppl):11S-15S. https://doi.org/10.1378/chest.89.2_supplement.11s
13. Gadboys HL, Litwak RS, Niemetz J, Wisch N. Role of anticoagulants in preventing embolization from prosthetic heart valves. *JAMA.* 1967;202:282-286. <https://doi.org/10.1001/jama.1967.03130170082012>
14. Friedli B, Aerichide N, Grondin P, Campeau L. Thromboembolic complications of heart valve prostheses. *Am Heart J.* 1971;81:702-708. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(71\)90015-9](https://doi.org/10.1016/0002-8703(71)90015-9)
15. Chesebro JH, Adams PC, Fuster V. Antithrombotic therapy in patients with valvular heart disease and prosthetic heart valves. *J Am Coll Cardiol.* 1986;8(6 Suppl B):41B-56B. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(86\)80006-7](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(86)80006-7)
16. Turpie AG, Gunstensen J, Hirsh J, Nelson H, Gent M. Randomised comparison of two intensities of oral anticoagulant therapy after tissue heart valve replacement. *Lancet.* 1988;1(8597):1242-1245. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(88\)92070-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(88)92070-3)
17. Altman R, Rouvier J, Gurfinkel E, D'Ortencio O, Manzanel R, de La Fuente L, Favaloro RG. Comparison of two levels of anticoagulant therapy in patients with substitute heart valves. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1991;101(3):427-431. [https://doi.org/10.1016/S0022-5223\(19\)36724-8](https://doi.org/10.1016/S0022-5223(19)36724-8)
18. Stein PD, Alpert JS, Copeland J, Dalen JE, Goldman S, Turpie AG. Antithrombotic therapy in patients with mechanical and biological prosthetic heart valves. *Chest.* 1992;102(4 Suppl):445S-455S. https://doi.org/10.1378/chest.102.4_supplement.445s
19. Turpie AG, Gent M, Laupacis A, Latour Y, Gunstensen J, Basile F, Klimek M, Hirsh J. A comparison of aspirin with placebo in patients treated with warfarin after heart-valve replacement. *N Engl J Med.* 1993;329:524-529. <https://doi.org/10.1056/NEJM199308193290802>
20. MacIsaac S, Jaffer IH, Belley-Côté EP, McClure GR, Eikelboom JW, Whitlock RP. How Did We Get Here?: A Historical Review and Critical Analysis of Anticoagulation Therapy Following Mechanical Valve Replacement. *Circulation.* 2019;140(23):1933-1942. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041105>
21. Cannegieter SC, Rosendaal FR, Wintzen AR, van der Meer FJ, Vandembroucke JP, Briët E. Optimal oral anticoagulant therapy in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med.* 1995;333(1):11-17. <https://doi.org/10.1056/NEJM199507063330103>
22. Acar J, Iung B, Boissel JP, Samama MM, Michel PL, Teppe JP, Pony JC, Breton HL, Thomas D, Isnard R, de Gevigney G, Viguier E, Sfihi A, Hanania G, Ghannem M, Mirode A, Nemoz C. AREVA: multicenter randomized comparison of low-dose versus standard-dose anticoagulation in patients with mechanical prosthetic heart valves. *Circulation.* 1996;94(9):2107-2112. <https://doi.org/10.1161/01.cir.94.9.2107>
23. Loeliger EA. Therapeutic target values in oral anticoagulation—justification of Dutch policy and a warning against the so-called moderate-intensity regimens. *Ann Hematol.* 1992;64(2):60-65. <https://doi.org/10.1007/BF01715346>
24. Hering D, Piper C, Bergemann R, Hillenbach C, Dahm M, Huth C, Horstkotte D. Thromboembolic and bleeding complications following St. Jude Medical valve replacement: results of the German Experience With Low-Intensity Anticoagulation Study. *Chest.* 2005;127(1):53-59. <https://doi.org/10.1378/chest.127.1.53>
25. Koertke H, Zittermann A, Wagner O, Secer S; Christ of Huth, Scianguila A, Saggau W, Sack FU, Ennker J, Cremer J, Musumeci F, Gummert JF. Telemedicine-guided, very low-dose international normalized ratio

- self-control in patients with mechanical heart valve implants. *Eur Heart J*. 2015;36(21):1297-1305. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu330>
26. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Gentile F, Jneid H, Krieger EV, Mack M, McLeod C, O'Gara PT, Rigolin VH, Sundt TM 3rd, Thompson A, Toly C. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines [published correction appears in *Circulation*. 2021 Feb 2;143(5):e228] [published correction appears in *Circulation*. 2021 Mar 9;143(10):e784]. *Circulation*. 2021;143(5):e35-e71. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000932>
 27. Puskas JD, Gerdtsch M, Nichols D, Fermin L, Rhenman B, Kapoor D, Copeland J, Quinn R, Hughes GC, Azar H, McGrath M, Wait M, Kong B, Martin T, Douville EC, Meyer S, Ye J, Jamieson WRE, Landvater L, Hagberg R, Trotter T, Armitage J, Askew J, Accola K, Levy P, Duncan D, Yanagawa B, Ely J, Graeve A. 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>
 28. Gupta S, Belley-Cote EP, Sarkaria A, Pandey A, Spence J, McClure G, Panchal P, Jaffer IH, An K, Eikelboom J, Whitlock RP. International Normalized Ratio Targets for Left-Sided Mechanical Valve Replacement. *Thromb Haemost*. 2018;118(5):906-913. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1637755>
 29. Brenner B. Haemostatic changes in pregnancy. *Thromb Res*. 2004;114(5-6):409-414. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2004.08.004>
 30. Burke N, Flood K, Murray A, Cotter B, Dempsey M, Fay L, Dicker P, Geary MP, Kenny D, Malone FD. Platelet reactivity changes significantly throughout all trimesters of pregnancy compared with the nonpregnant state: a prospective study. *BJOG*. 2013;120:1599-1604. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.12394>
 31. Holmes VA, Wallace JM. Haemostasis in normal pregnancy: a balancing act? *Biochem Soc Trans*. 2005;33:428-432. <https://doi.org/10.1042/BST0330428>
 32. Ansari J, Carvalho B, Shafer SL, Flood P. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs commonly used in pregnancy and parturition. *Anesth Analg*. 2016;122:786-804. <https://doi.org/10.1097/01.aoa.0000504701.05570.8d>
 33. Krauer B, Krauer F. Drug kinetics in pregnancy. *Clin Pharmacokinet*. 1977;2:167-181. <https://doi.org/10.2165/00003088-197702030-00002>
 34. Toyoda K. Antithrombotic therapy for pregnant women. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2013;53(8):526-530. <https://doi.org/10.2176/nmc.53.526>
 35. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Guyton RA, O'Gara PT, Ruiz CE, Skubas NJ, Sorajja P, Sundt TM, Thomas JD. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [published correction appears in *Circulation*. 2014 Jun 10;129(23):e650]. *Circulation*. 2014;129(23):2440-2492. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000029>
 36. Golland S, Elkayam U. Anticoagulation in pregnancy. *Cardiol Clin*. 2012;30(3):395-405. <https://doi.org/10.1016/j.ccl.2012.05.003>
 37. McLintock C. Anticoagulant therapy in pregnant women with mechanical prosthetic heart valves: no easy option. *Thromb Res*. 2011;127 Suppl 3:S56-S60. [https://doi.org/10.1016/S0049-3848\(11\)70016-0](https://doi.org/10.1016/S0049-3848(11)70016-0)
 38. Cannegieter SC, Rosendaal FR, Briet E. Thromboembolic and bleeding complications in patients with mechanical heart valve prostheses. *Circulation*. 1994;89(2):635-641. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.89.2.635>
 39. Makhija N, Tayade S, Tilva H, Chadha A, Thatere U. Pregnancy After Cardiac Surgery. *Cureus*. 2022;14(11):e31133. <https://doi.org/10.7759/cureus.31133>
 40. Nadeem S, Khilji SA, Ali F, Jalal A. Continued use of Warfarin in lower dose has safe maternal and neonatal outcomes in pregnant women with Prosthetic Heart Valves. *Pak J Med Sci*. 2021;37(4):933-938. <https://doi.org/10.12669/pjms.37.4.3924>
 41. Xu Z, Fan J, Luo X, Zhang WB, Ma J, Lin YB, Ma SH, Chen X, Wang ZP, Ou JS, Zhang X. Anticoagulation Regimens During Pregnancy in Patients With Mechanical Heart Valves: A Systematic Review and Meta-analysis. *Can J Cardiol*. 2016;32(10):1248.e1-1248.e9. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2015.11.005>
 42. van Driel D, Wesseling J, Sauer PJ, Touwen BC, van der Veer E, Heymans HS. Teratogen update: fetal effects after in utero exposure to coumarins overview of cases, follow-up findings, and pathogenesis. *Teratology*. 2002;66(3):127-140. <https://doi.org/10.1002/tera.10054>
 43. Chan WS, Anand S, Ginsberg JS. Anticoagulation of pregnant women with mechanical heart valves: a systematic review of the literature. *Arch Intern Med*. 2000;160(2):191-196. <https://doi.org/10.1001/archinte.160.2.191>
 44. Wang J, Li K, Li H, Zhu W, Sun H, Lu C. Comparison of anticoagulation regimens for pregnant women with prosthetic heart valves: A meta-analysis of prospective studies. *Cardiovasc Ther*. 2017;35(6):10.1111/1755-5922.12292. <https://doi.org/10.1111/1755-5922.12292>
 45. Ayad SW, Hassanein MM, Mohamed EA, Gohar AM. Maternal and Fetal Outcomes in Pregnant Women with a Prosthetic Mechanical Heart Valve. *Clin Med Insights Cardiol*. 2016;10:11-17. <https://doi.org/10.4137/CMC.S36740>
 46. Leonardi F, Maria N, Villa E. Anticoagulation in cirrhosis: a new paradigm?. *Clin Mol Hepatol*. 2017;23(1):13-21. <https://doi.org/10.3350/cmh.2016.0110>
 47. Self TH, Owens RE, Sakaan SA, Wallace JL, Sands CW, Howard-Thompson A. Effect of diseases on response to vitamin K antagonists. *Curr Med Res Opin*. 2016;32(4):613-620. <https://doi.org/10.1185/03007995.2015.1134464>
 48. Leonardi F, Maria N, Villa E. Anticoagulation in cirrhosis: a new paradigm?. *Clin Mol Hepatol*. 2017;23(1):13-21. <https://doi.org/10.3350/cmh.2016.0110>
 49. McMurry HS, Jou J, Shatzel J. The hemostatic and thrombotic complications of liver disease. *Eur J Haematol*. 2021;107(4):383-392. <https://doi.org/10.1111/ejh.13688>
 50. Rijken DC, Kock EL, Guimarães AH, Talens S, Darwish Murad S, Janssen HL, Leebeek FW. Evidence for an enhanced fibrinolytic capacity in cirrhosis as measured with two different global fibrinolysis tests. *J Thromb Haemost*. 2012;10(10):1538-7836. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2012.04901.x>
 51. Tripodi A, Mannucci PM. The coagulopathy of chronic liver disease. *N Engl J Med*. 2011;365:147-156. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1011170>
 52. McMurry HS, Jou J, Shatzel J. The hemostatic and thrombotic complications of liver disease. *Eur J Haematol*. 2021;107(4):383-392. <https://doi.org/10.1111/ejh.13688>
 53. Brigden ML, Kay C, Le A, Graydon C, McLeod B. Audit of the frequency and clinical response to excessive oral anticoagulation in an outpatient population. *Am J Hematol*. 1998;59:22-27. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-8652\(199809\)59:1<22::AID-AJH5>3.0.CO;2-1](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-8652(199809)59:1<22::AID-AJH5>3.0.CO;2-1)
 54. Gallus AS, Lucas CR, Hirsh J. Coagulation studies in patients with acute infectious hepatitis. *Br J Haematol*. 1972;22(6):761-771. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.1972.tb05720.x>
 55. Lisman T, Kamphuisen PW, Northup PG, Porte RJ. Established and new-generation antithrombotic drugs in patients with cirrhosis - possibilities and caveats. *J Hepatol*. 2013;59(2):358-366. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.03.027>
 56. Hoffman M, Monroe DM. Coagulation 2006: a modern view of hemostasis. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2007;21(1):1-11. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2006.11.004>
 57. Lisman T, Porte RJ. Rebalanced hemostasis in patients with liver disease: evidence and clinical consequences. *Blood*. 2010;116(6):878-885. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-02-261891>
 58. Steuber TD, Howard ML, Nisly SA. Direct Oral Anticoagulants in Chronic Liver Disease. *Annals of Pharmacotherapy*. 2019;53(10):1042-1049. <https://doi.org/10.1177/1060028019841582>
 59. Gallagher J, Biesboer AN, Killian AJ. Pharmacologic Issues in Liver Disease. *Crit Care Clin*. 2016;32(3):397-410. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2016.02.003>
 60. Kumar S, Lim E, Covic A, Verhamme P, Gale CP, Camm AJ, Goldsmith D. Anticoagulation in Concomitant Chronic Kidney Disease and Atrial Fibrillation: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(17):2204-2215. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.08.1031>
 61. Potpara TS, Ferro CJ, Lip GYH. Use of oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and renal dysfunction. *Nat Rev Nephrol*. 2018;14(5):337-351. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2018.19>
 62. Lau YC, Proietti M, Guiducci E, Blann AD, Lip GYH. Atrial Fibrillation and Thromboembolism in Patients With Chronic Kidney Disease [published correction appears in *J Am Coll Cardiol*. 2016 Dec 27;68(25):2921]. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(13):1452-1464. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.06.057>
 63. Aursulesei V, Costache II. Anticoagulation in chronic kidney disease: from guidelines to clinical practice. *Clin Cardiol*. 2019;42(8):774-782. <https://doi.org/10.1002/clc.23196>
 64. Limdi NA, Nolin TD, Booth SL, Centi A, Marques MB, Crowley MR, Allon M, Beasley TM. Influence of kidney function on risk of supratherapeutic international normalized ratio-related hemorrhage in warfarin users: a prospective cohort study. *Am J Kidney Dis*. 2015;65(5):701-709. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2014.11.004>
 65. Sakaan SA, Hudson JQ, Oliphant CS, Tolley EA, Cummings C, Alabdan NA, Self TH. Evaluation of warfarin dose requirements in patients with chronic kidney disease and end-stage renal disease. *Pharmacotherapy*. 2014;34(7):695-702. <https://doi.org/10.1002/phar.1445>
 66. Limdi NA, Beasley TM, Baird MF, Goldstein JA, McGwin G, Arnett DK, Acton RT, Allon M. Kidney function influences warfarin responsiveness and hemorrhagic complications. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20(4):912-921. <https://doi.org/10.1681/asn.2008070802>

Сведения об авторах

Ткаченко Софья Александровна, аспирант, врач-кардиолог ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е. Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (630055, Россия, г. Новосибирск, ул. Речкуновская, д. 15)

Вклад в статью: концепция и дизайн работы, сбор и анализ данных, написание статьи, утверждение окончательного варианта.

ORCID: 0000-0002-9388-9309

Астапов Дмитрий Александрович, доктор медицинских наук, заместитель генерального директора по организационно-методической работе, врач сердечно-сосудистый хирург ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е. Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (630055, Россия, г. Новосибирск, ул. Речкуновская, д. 15)

Вклад в статью: концепция и дизайн работы, написание статьи, исправление статьи, утверждение окончательного варианта.

ORCID: 0000-0003-1130-7772

Богачев-Прокофьев Александр Владимирович, доктор медицинских наук, директор института патологии кровообращения, врач сердечно-сосудистый хирург ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е. Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (630055, Россия, г. Новосибирск, ул. Речкуновская, д. 15)

Вклад в статью: концепция и дизайн работы, исправление статьи, утверждение окончательного варианта.

ORCID: 0000-0003-4625-4631

Залесов Антон Сергеевич, младший научный сотрудник научно-исследовательского отдела новых хирургических технологий института патологии кровообращения, врач сердечно-сосудистый хирург ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е. Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (630055, Россия, г. Новосибирск, ул. Речкуновская, д. 15)

Вклад в статью: сбор и анализ данных, утверждение окончательного варианта.

ORCID: 0000-0002-3928-7374

Пивкин Алексей Николаевич, кандидат медицинских наук, врач сердечно-сосудистый хирург ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е. Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (630055, Россия, г. Новосибирск, ул. Речкуновская, д. 15)

Вклад в статью: сбор и анализ данных, утверждение окончательного варианта.

ORCID: 0000-0002-5752-7474

Макаев Александр Геннадьевич, клинический ординатор направления сердечно-сосудистой хирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е. Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (630055, Россия, г. Новосибирск, ул. Речкуновская, д. 15)

Вклад в статью: сбор и анализ данных, утверждение окончательного варианта.

ORCID: 0000-0002-0678-1026

Агаева Хава Абдуллаевна, аспирант, младший научный сотрудник научно-исследовательского отдела хирургии аорты, коронарных и периферических артерий института патологии кровообращения, врач сердечно-сосудистый хирург ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е. Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (630055, Россия, г. Новосибирск, ул. Речкуновская, д. 15)

Вклад в статью: сбор и анализ данных, утверждение окончательного варианта.

ORCID: 0000-0002-1648-1529

Шарифулин Равиль Махарамович, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела новых хирургических технологий института патологии кровообращения, врач сердечно-сосудистый хирург ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е. Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (630055, Россия, г. Новосибирск, ул. Речкуновская, д. 15)

Вклад в статью: сбор и анализ данных, утверждение окончательного варианта.

ORCID: 0000-0002-8832-2447

Authors

Dr. Sofya A. Tkachenko, MD, PhD Student, Cardiologist, Meshalkin National Medical Research Center (15, Rechkunovskaya Street, 630055, Novosibirsk, Russian Federation)

Contribution: conceived and designed the study; collected and processed the data; performed the data analysis; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-9388-9309

Prof. Dmitry A. Astapov, MD, DSc, Deputy Chief Executive Officer, Meshalkin National Medical Research Center (15, Rechkunovskaya Street, 630055, Novosibirsk, Russian Federation)

Contribution: conceived and designed the study; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0003-1130-7772

Prof. Alexander V. Bogachev-Prokofiev, MD, DSc, Chief Executive Officer, Institute for Circulatory System Diseases, Meshalkin National Medical Research Center (15, Rechkunovskaya Street, 630055, Novosibirsk, Russian Federation)

Contribution: conceived and designed the study; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0003-4625-4631

Dr. Anton S. Zalesov, MD, Junior Researcher, Department of Novel Surgical Technologies, Institute for Circulatory System Diseases, Meshalkin National Medical Research Center (15, Rechkunovskaya Street, 630055, Novosibirsk, Russian Federation)

Contribution: collected and processed the data.

ORCID: 0000-0002-3928-7374

Dr. Alexey N. Pivkin, MD, PhD, Cardiovascular Surgeon, Meshalkin National Medical Research Center (15, Rechkunovskaya Street, 630055, Novosibirsk, Russian Federation)

Contribution: collected and processed the data.

ORCID: 0000-0002-5752-7474

Dr. Alexander G. Makaev, MD, Clinical Resident, Major Cardiovascular Surgery, Meshalkin National Medical Research Center (15, Rechkunovskaya Street, 630055, Novosibirsk, Russian Federation)

Contribution: collected and processed the data.

ORCID: 0000-0002-0678-1026

Dr. Khava A. Agaeva, MD, PhD Student, Junior Researcher, Department of Arterial Surgery, Institute for Circulatory System Diseases, Meshalkin National Medical Research Center (15, Rechkunovskaya Street, Novosibirsk, 630055, Russian Federation)

Contribution: collected and processed the data.

ORCID: 0000-0002-1648-1529

Dr. Ravil M. Sharifulin, MD, DSc, Senior Researcher, Department of Novel Surgical Technologies, Institute for Circulatory System Diseases, Meshalkin National Medical Research Center (15, Rechkunovskaya Street, 630055, Novosibirsk, Russian Federation)

Contribution: collected and processed the data.

ORCID: 0000-0002-8832-2447

Статья поступила: 06.02.2023 г.
Принята в печать: 30.08.2023 г.
Контент доступен под лицензией
CC BY 4.0.

Received: 06.02.2023
Accepted: 30.08.2023
Creative Commons Attribution
CC BY 4.0.