

ВПРОВАДЖЕННЯ СУЧАСНИХ РЕКОМЕНДАЦІЙ ДЛЯ ТЕРАПІЇ ТРОМБОЕМБОЛІЇ ЛЕГЕНЕВОЇ АРТЕРІЇ В УМОВАХ АНТИФОСФОЛІПІДНОГО СИНДРОМУ ТА ДІДЖИТАЛІЗАЦІЯ ЕКГ ДЛЯ ДИФЕРЕНЦІАЦІЇ ЦЬОЇ ПАТОЛОГІЇ ТА ГОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМУ (СПОСТЕРЕЖЕННЯ З ПРАКТИКИ)

**В. К. Тащук¹, О. В. Маліневська-Білійчук¹, П. Р. Іванчук¹, Д. І. Онофрейчук²,
М. В. Дубінська²**

¹ Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

² Чернівецький обласний клінічний кардіологічний центр, м. Чернівці, Україна

У роботі висвітлені принципи нового підходу до ведення пацієнтів із тромбоемболією легеневої артерії на тлі антифосфоліпідного синдрому з урахуванням сучасних рекомендацій на прикладі розбору клінічного випадку. Обґрунтована доцільність діджиталізації ЕКГ з використанням програмно-діагностичного комплексу «Смарт ЕКГ» при тромбоемболії легеневої артерії, поєднаної з антифосфоліпідним синдромом, для диференційної діагностики цієї патології та гострого коронарного синдрому.

Ключові слова:
тромбоемболія легеневої артерії, антифосфоліпідний синдром, гострий коронарний синдром, діджиталізація ЕКГ.

Клінічна та експериментальна патологія 2022. Т.21, №4 (82). С. 105-111.

DOI:10.24061/1727-4338.XXI.4.82.2022.17

E-mail:
vtashchuk@ukr.net

IMPLEMENTATION OF CURRENT RECOMMENDATIONS FOR PULMONARY EMBOLISM THERAPY UNDER CONDITIONS OF ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME AND ECG DIGITALIZATION TO DIFFERENTIATE THIS PATHOLOGY AND ACUTE CORONARY SYNDROME (OBSERVATION FROM PRACTICE)

**V. K. Tashchuk¹, O. V. Malinevska-Biliichuk¹, P. R. Ivanchuk¹, D. I. Onofreichuk²,
M. V. Dubinska²**

¹Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

²Regional Clinical Cardiology Center, Chernivtsi, Ukraine

The work highlights the principles of a new approach to the management of patients with pulmonary embolism against the background of antiphospholipid syndrome, taking into account modern recommendations and the clinical case analysis. The expediency of ECG digitalization using software-diagnostic complex «Smart ECG» at pulmonary embolism, combined with antiphospholipid syndrome, to make differential diagnostics of acute coronary syndrome, is substantiated.

Key words:
pulmonary embolism, antiphospholipid syndrome, acute coronary syndrome, ECG digitalization.

Clinical and experimental pathology 2022. Vol.21, № 4 (82). P. 105-111.

Вступ

Тромбоемболія легеневої артерії (ТЕЛА) – це оклюзія основного стовбура чи гілок легеневої артерії (ЛА) частинами тромбу, які виникають у венах великого кола кровообігу або у порожнинах правих відділів серця і мігрують у мале коло кровообігу із плином крові [1].

У світлі сучасних рекомендацій варто вказати на новий підхід до ведення пацієнтів із ТЕЛА, що полягає в активному впровадженні нових оральних антикоагулянтів (НОАК), що є препаратами першого вибору для антикоагулянтної терапії ТЕЛА. Рекомендовано негайно розпочати

антикоагулянтну терапію у пацієнтів із високою або помірною ймовірністю ТЕЛА, незважаючи на те, що діагностичне обстеження для точного встановлення діагнозу ще триває. Якщо пацієнту з ТЕЛА можна призначити НОАК (ривароксабан, дабігатран, едоксабан або апіксабан), то для початку антикоагулянтної терапії слід віддавати перевагу препаратам цієї групи [2]. Зазначимо, що дослідження EINSTEIN PE – єдине вивчення НОАК (ривароксабан), яке оцінювало розчинення тромбу в пацієнтів із ТЕЛА на ранньому етапі лізису тромбу за бальною оцінкою тромботичного навантаження на 21 день за даними УЗД. Найкращий результат

для ривароксабану спостерігали при дозі 20 мг двічі на день (– 59,2%) порівняно з ривароксабаном у дозі 10 мг двічі на день (– 53%) та низькомолекулярними гепаринами/антагоністами вітаміну К (– 45,9%) [3]. Оптимальна тривалість лікування ТЕЛА у пацієнтів без онкологічного захворювання – не менше 3 місяців [2]. Пацієнтам із рецидивом венозного тромбоемболізму (ВТЕ) (щонайменше з одним попереднім епізодом тромбоемболії глибоких вен чи ТЕЛА), що не пов'язаний із транзиторним фактором високого ризику, рекомендується продовжувати лікування НОАК протягом невизначеного терміну.

Пролонгацію терапії (невизначено довго) слід розглядати у пацієнтів із першим епізодом ТЕЛА, якщо фактор ризику не виявлено; у разі постійного (персистоючого) фактора ризику (крім антифосфоліпідного синдрому); пацієнтам із першим епізодом ТЕЛА, пов'язаним із транзиторним фактором невисокого ризику [2]. Prof. Cecilia Becattini зауважила, що пацієнти з гострою ТЕЛА і низьким ризиком смерті є кандидатами на домашнє лікування або коротке перебування в лікарні [4].

Варто звернути увагу на перелік препаратів, що не були рекомендовані до застосування при хронічній тромбоемболічній легеневої гіпертензії (СТЕРН). Антагоніст рецепторів ендотеліну (Bosentan) не ліцензований для використання при СТЕРН в Європі або США. У рандомізованому клінічному дослідженні BENEFIT після 16 тижнів спостерігали зниження опору судин легень судин легень (PVR, –24%) без значного позитиву у тесті 6-хвилинної ходи (6MWD, +0,8м) при покращенні показників натрійуретичного гормону (В-типу) N-кінцевого пропептиду (NT-proBNP). Інгібітор фосфодіестерази 5 (Силденафіл) покращував 6MWD, PVR, серцевий індекс (CI), NT-proBNP та якість життя [5]. Подальших плацебо-контрольованих випробувань силденафілу (або тадалафілу) у пацієнтів зі СТЕРН не проводили і наразі жоден препарат групи PDE5i не має ліцензії на використання при СТЕРН в Європі або США. Синтетичний аналог простагліну (Ллопрост), який у рандомізованому клінічному дослідженні AIR NYHA спричиняв поліпшення тесту 6MWD на 16,8% проти 4,9% за використання плацебо, також не ліцензований на використання при СТЕРН в Європі та США [6].

Ріоцигуат – новий клас лікарських засобів, стимулятор розчинної гуанілатциклази (рГЦ). Механізм дії препарату має подвійний вектор: незалежно від рівня ендогенного NO він стимулює рГЦ та підвищує чутливість рГЦ до ендогенного NO. Основними ефектами прийому Ріоцигуату є вазорелаксація, пригнічення проліферації ендотелію та антифіброзний ефект [7]. Ріоцигуат ліцензований у США для лікування СТЕРН, він сприяв підвищенню показників у тесті 6MWD у середньому +46 м відносно вихідного значення, при аналізі вторинних кінцевих точок спостерігали покращення легеневого судинного опору, якості життя за опитувальником EQ-5D, оптимізацію рівня NT-proBNP [6].

Антифосфоліпідний синдром (АФС) є аутоімунним захворюванням, що проявляється венозним чи

артеріальним тромбозом, а також акушерською патологією та виникає у пацієнтів за тривалої персистенції антифосфоліпідних антитіл (АФА) [8]. Прояви захворювання варіюють від безсимптомної до тяжкої форми – катастрофічного АФС, що включає поширений тромбоз і поліорганну недостатність [9]. Розвиток АФС пов'язують з участю багатьох антитіл, які скеровані проти білків плазми та білків, що зв'язані з поверхнею ендотеліальних клітин судин або тромбоцитів; також сучасний підхід до розуміння патогенезу АФС доводить, що АФА, які виробляються автореактивними В-клітинами проти плазматичного білка $\beta 2$ -глікопротеїну I ($\beta 2$ GPI), не є єдиною причиною розвитку тромбозу, потрібен додатковий індуктор – прокоагулянтний стан, який може проявлятися при дії інфекційного чинника, хірургічного втручання і т.п. [10]. Зазначаємо, що пацієнти з трьома позитивними АФА – «потрійно позитивні», які включають вовчаковий антикоагулянт (LA), антикардіоліпінові антитіла IgG та IgM (aCL) та антитіла до $\beta 2$ -глікопротеїну I (анти- $\beta 2$ GPI), мають найвищий ризик як ініціальної тромботичної події, так і рецидиву, незважаючи на антикоагулянтну терапію [11]. Клінічні прояви включають артеріальні та венозні тромбози, тромбоцитопенічні прояви та патологічні стани при вагітності [12]. Діагностика базується на аналізі критеріїв Саппоро, створених у 1999 р. та адаптованих відповідно до сучасних рекомендацій [13], які включають клінічні та діагностичні аспекти. До клінічних критеріїв належать судинний тромбоз (один чи декілька клінічних епізодів артеріального, венозного чи малого судинного тромбозу в будь-якій тканині чи органі (тромбоз має бути підтверджено даними візуалізаційного обстеження чи гістопатологічним дослідженням: для підтвердження діагнозу тромбоз повинен бути без значних доказів запалення в стінці судини) та патологія вагітності [14].

До лабораторних критеріїв належать антикардіоліпінові IgG та/або IgM у сироватці або плазмі крові в середньому або високому титрі, діагностовані двічі або більше разів з інтервалом принаймні 12 тижнів, визначені за допомогою стандартизованого імуноферментного аналізу (ІФА); вовчаковий антикоагулянт, наявний в плазмі двічі або більше разів з інтервалом принаймні 12 тижнів, діагностований відповідно до керівних принципів Міжнародного товариства з тромбозу та гемостазу; анти- $\beta 2$ GPI-антитіло IgG та/або IgM у сироватці або плазмі крові, діагностовані двічі або більше разів з інтервалом принаймні 12 тижнів, визначені за допомогою стандартизованого ІФА [10]. Антикоагулянт є центральною ланкою в лікуванні тромботичного АФС. Рекомендованим антикоагулянтним лікуванням є варфарин чи альтернативний антагоніст вітаміну К. Роль прямих пероральних антикоагулянтів для тромботичного АФС не встановлена через відсутність остаточних доказів їх безпеки та ефективності, хоч можливість їх застосування розглядали у міжнародних рекомендаціях та активно вивчають [15]. Європейське товариство кардіологів (ESC) та Американське

товариство гематології (ASH) не рекомендують НОАК при АФС. Європейська протиревматична ліга (EULAR), Британське товариство гематологів (BSH) та Міжнародне товариство з питань тромбозу та гемостазу (ISTH) при АФС рекомендують [16]:

1. Варфарин – препарат вибору;
2. НОАК можна розглядати в таких випадках:
 - для пацієнтів, що вже перебувають на стабільній антикоагулянтній терапії з НОАК;
 - при неякісній антикоагулянтній терапії варфарином;
 - неможливість контролювати міжнародне нормалізоване відношення (МНО);
 - протипокази/побічні ефекти варфарину.

В останніх рекомендаціях пропонується профіль ризику, що ґрунтується на типі та титрі виявленого АФА, з метою орієнтування на інтенсивність профілактичних заходів. Важливим є моніторинг інтенсивності антикоагуляції для мінімізації ризику повторного тромбозу чи кровотечі. Також необхідно контролювати дозування антикоагуляційної терапії в особливих випадках, таких як тяжка ниркова недостатність, пов'язана з АФС, що може виникати при люпус-нефриті за системного червоного вовчака або при катастрофічному АФС; при тромбоцитопенії

за умов АФС; антикоагулянтно-рефрактерному АФС та під час вагітності [15].

Опис клінічного випадку

Пацієнтка А. 34 років надійшла до медичної установи зі скаргами на виражену задишку при незначному фізичному навантаженні та ходьбі, виражену загальну слабкість, болі в серці. У пацієнтки 5 років тому діагностовано АФС з маніфестацією у вигляді синдрому Рейно. При лабораторному дослідженні виявлено повторне підвищення титру антитіл до $\beta 2$ -глікопротеїну I. Півроку тому перенесла COVID-19, місяць тому – лівобічну полісегментарну пневмонію. Стан пацієнтки погіршувався поступово, протягом тижня наростала задишка та загальна втома.

Дані первинного огляду: зріст – 160 см, маса тіла – 45 кг, ЧСС – 98/хв, ЧД – 23/хв, АТ – 110/60 мм рт. ст., який у подальшому знижувався до позначок 90/60 мм рт. ст. Загальний стан середньої тяжкості. Шкірні покриви чисті, блідо-рожеві, ціаноз губ. При аускультатії: тони серця приглушені, ритмічні, реєструються акцент II тону на легеневій артерії, систолічний шум. На ЕКГ: ритм синусовий, ЧСС 99/хв, зміни міокарда задньої стінки лівого шлуночка за ішемічним типом (рис. 2). Рівень D-димеру – 3,62 нг/мл, тропоніновий тест – 1,8 нг/мл.

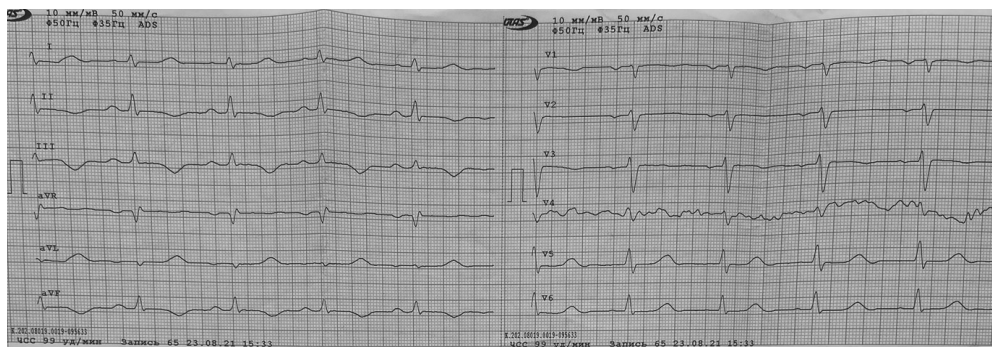


Рис. 1. ЕКГ пацієнтки при поступленні.

Проведена цифрова обробка ЕКГ з її діджиталізацією при використанні програмного забезпечення «Смарт-ЕКГ» (Свідоцтво про реєстрацію авторського права №73687 від 05.09.2017) [17] з оцінкою нахилу сегмента ST («ST-slope») та диференційованого зубця Т за побудови першої похідної ЕКГ (first derivative electrocardiography, FDECG) як методу, запропонованого Ph. Jr. Langner [18] і дослідженням показника відношення максимальних швидкостей (ВМШ) та відношення середніх екстремальних значень (ВСЕЗ) у відведеннях III та aVF. Отримано такі показники: ВМШ у III відведенні – 0,519, ВСЕЗ – 1,494; у відведенні aVF ВМШ – 0,529; ВСЕЗ – 1,490. Дані аналізу показників «ST-slope»: кут β° у відведеннях III та aVF дорівнював $9,46^\circ$ і $2,39^\circ$ відповідно, висота нахилу (Н) у відведеннях III та aVF – 0,83 та 0,21 мм.

За результатами ехокардіографічного дослідження (ЕхоКГ) визначені ознаки недостатності мітрального клапана, відносна недостатність трикуспідального клапана, скоротлива здатність лівого шлуночка (ЛШ) задовільна – фракція викиду (ФВ) – 65%, легенева гіпертензія (тиск у ЛА – 43 мм рт. ст.). При

комп'ютерній томографії ОГК з контрастуванням – ознаки тромбоемболії легеневої артерії, інфаркт лівої легені, базальний пневмофіброз.

Пацієнтка була скерована на лікування у відділення інтенсивної терапії, в якому їй, як хворій високого ризику, проводили тромболізис – інфузія альтеплази 75 мг за допомогою інфузомату. Пацієнтка також отримувала спіронолактон 25 мг 1 р/добу, лінезолід 600 мг в/в 2 р/добу, молсидомін 2 мг $\frac{1}{4}$ таблетки 2 р/добу, силденафіл 20 мг 1 таблетка 4 р/добу, карведилол 3,125 мг $\frac{1}{2}$ таблетки 2 р/добу, пантопразол 20 мг 2 р/добу, ривароксабан 15 мг 2 р/добу.

Ривароксабан призначали, зважаючи на гострий стан, високий ризик, складність контролю значення МНВ та низьку масу тіла – 45 кг, хоч згідно існуючих досліджень ривароксабан має гірший профіль безпеки та ефективності порівняно з варфарином, оскільки пацієнти, що отримували ривароксабан, мають підвищений ризик повторного тромбозу [19]. Після стабілізації загального стану пацієнтку переведено на лікування варфарином відповідно до рекомендацій.

Під час лікування у відділенні інтенсивної терапії також фіксовані нові ЕКГ-знахідки – ритм синусовий, зміни міокарда у відведеннях V1-V4 за ішемічним типом (рис. 3). При діджиталізації ЕКГ отримані такі показники: ВМШ у III відведенні – 0,611, ВСЕЗ – 1,581; у відведенні aVF ВМШ – 0,613, ВСЕЗ – 1,595.

Відзначено зміни показника ВМШ у бік зростання, що вказує на позитивний прогноз. Оцінювали показники нахилу сегмента ST: кут β° у відведеннях III та aVF дорівнював 3,30° і 7,50° відповідно, Н – 0,29 та 0,66 мм. Вищезазначені показники змін «ST-slope» на гостру ішемію міокарда не вказували.

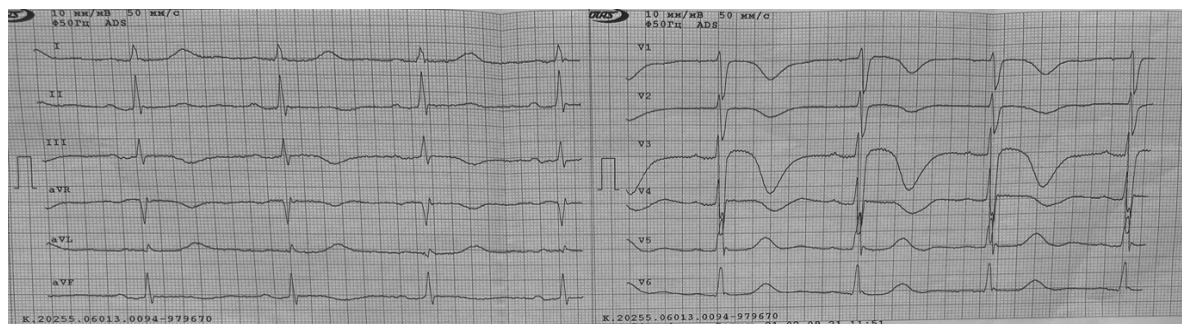


Рис. 2. ЕКГ в динаміці.

Також здійснили оцінку змін за допомогою програми «Смарт-ЕКГ» у відведеннях V1-V4, оскільки в них фіксували зміни ішемічного характеру: ВМШ у V1 становив 0,586, ВСЕЗ – 1,569; ВМШ у V2-0,536, ВСЕЗ – 1,531; ВМШ у V3-0,615, ВСЕЗ – 1,608; ВМШ у V4-0,514, ВСЕЗ – 1,503. Показники нахилу сегмента ST: кут β° у V1, V2, V3, V4-6,71°, 1,15°, 7,50° та 4,76° відповідно; Н у V1, V2, V3, V4-0,59, 0,10, 0,66 та 0,42 мм відповідно.

Для ТЕЛА при АФС характерне зниження показника ВМШ (>70% від норми), подібне до динаміки змін ВМШ при STEMI та NSTEMI. Зниження ВМШ вказує на гостру ішемію – загальноприйнятий концепт, проте зниження ВМШ при ТЕЛА за АФС пов'язане з формуванням негативного зубця Т як маркера перевантаження правого шлуночка. Показник ST-slope-Н збільшився на 140,58% порівняно з нормою, проте значно менше, ніж при STEMI найгострішої фази та NSTEMI. Збільшення ST-slope-Н пояснюється порушенням фази реполяризації, появою інвертованого Т, проте не підтверджує інфарктоподібні зміни ST, бо ступінь його збільшення приблизно в 4 рази менший, ніж при найгострішій стадії STEMI та в 2 рази менший, ніж при NSTEMI. Зміни ST-slope- β° не характерні для гострої ішемії: наближені до нормальних показників у здорової людини.

Результати ЕхоКГ в динаміці: фракція викиду – 62%, деяка позитивна ЕхоКГ-динаміка щодо тиску в ЛА (37 мм рт. ст.) та функції трикуспідального клапана.

УЗ-дослідження вен нижньої кінцівки: ознак гострого тромбозу на момент огляду не виявлено.

На момент виписки зі стаціонару пацієнтка почувалася задовільно, зменшилася задуха при фізичному навантаженні та ходьбі, загальна втома.

Тактика ведення пацієнта з АФС потребує особливої обережності з огляду на підвищений ризик тромбозів різного генезу. Описаний клінічний випадок демонструє безсимптомний перебіг АФС протягом 5 років, а єдиною скаргою пацієнтки було оніміння, поколювання та похолодання пальців рук, що припинилися після початку лікування АФС.

Загострення захворювання пов'язане з перенесеними COVID-19 та лівобічною полісегментарною пневмонією, тому підтверджує сучасний погляд на розвиток АФС – поєднання лабораторно-підтвердженої наявності антитіл (анти- β 2GPI) та додаткового індуктора у вигляді інфекційного агента. Варто вказати на складність вибору ефективного та безпечного антикоагулянта, оскільки у відповідь на публікацію мета-аналізу та рандомізованого контрольованого дослідження, що оцінює безпеку та ефективність ривароксабану проти варфарину при «потрійно позитивному» АФС з венозним та/або артеріальним тромбозом, Агентство з регулювання лікарських засобів та медичних продуктів та Європейське агентство з лікарських засобів видали рекомендації стосовно того, що пероральні антикоагулянти прямої дії не слід використовувати для вторинної профілактики тромбозів у всіх пацієнтів з АФС (хоч вони звернули особливу увагу на високий ризик потрійно позитивних пацієнтів), оскільки для пацієнтів з одно- або подвійнопозитивними АФА з АФС є менше доказів ефективності застосування ривароксабану [11]. Вибір на користь ривароксабану обґрунтований гострим станом, високим ризиком, складністю контролю значення МНВ та низькою масою тіла пацієнтки – 45 кг і подальшим переходом на варфарин.

Варто зазначити про зв'язок COVID-19 та ТЕЛА. Filippo Grea зробив розподіл найхарактерніших маркерів у групах «COVID-19+/ ТЕЛА -», «COVID-19-/ ТЕЛА +», «COVID-19+/ ТЕЛА +». Для «COVID-19+/ ТЕЛА-» характерні: хронічна серцева недостатність, кашель, лихоманка; для «COVID-19-/ ТЕЛА +» – попередня ВТЕ, терапія естрогенами, ураження великих судин; для «COVID-19+/ ТЕЛА +» – діарея, лихоманка, на КТ легень – інтерстиціальна інфільтрація, ефект матового скла, ТЕЛА субсегментарна, біль у грудях, набряки нижніх кінцівок, D-димер > 1000 нг/мл, пошкодження дрібних гілок ЛА – мікросудинні ускладнення. Внутрішньогоспітальна смертність у групі «COVID-19+/ ТЕЛА +» – 16% vs «COVID-19-/ ТЕЛА +» – 6,5%, вдвічі більша [20;21].

На підставі описаного нами клінічного випадку вважаємо, що рекомендованим антикоагулянтним лікуванням при антифосфоліпідному синдромі, поєднаному з ТЕЛА, у гострому періоді є ривароксабан, з пождальшим переведенням на варфарин відповідно до сучасних рекомендацій.

Діджиталізація ЕКГ дає змогу отримати додаткові діагностичні критерії та визначити характер змін, притаманних для тромбоемболії легеневої артерії при антифосфоліпідному синдромі: показник ВМШ диференційованої ЕКГ зменшується і наближається до значень, характерних для гострої ішемії міокарда, що обумовлено переваженням правого шлуночка, а показники оцінки «ST-slope» ішемію не підтверджують.

Список літератури

- Пархоменко ОМ, Лутай ЯМ. Тромбоемболія легеневої артерії [Інтернет]. Компендіум; 2009[цитовано 2022 Лис 27]. Доступно: <https://compendium.com.ua/uk/clinical-guidelines-uk/cardiology-uk/section-10-uk/tromboemboliya-legenevovi-arteriyi/>
- Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society. *Eur Heart J*. 2020;41(4):543-603. doi: 10.1093/eurheartj/ehz405
- Agnelli G, Gallus A, Goldhaber SZ, Haas S, Huisman MV, Hull RD, et al. Treatment of Proximal Deep-Vein Thrombosis With the Oral Direct Factor Xa Inhibitor Rivaroxaban (BAY 59-7939): the ODIXa-DVT (Oral Direct Factor Xa Inhibitor BAY 59-7939 in Patients With Acute Symptomatic Deep-Vein Thrombosis) study. *Circulation*. 2007;116(2):180-7. doi: 10.1161/circulationaha.106.668020
- Becattini C, Maraziti G, Vinson DR, Ng ACC, den Exter PL, Côté B, et al. Right ventricle assessment in patients with pulmonary embolism at low risk for death based on clinical models: an individual patient data meta-analysis. *Eur Heart J*. 2021;42(33):3190-9. doi: 10.1093/eurheartj/ehab329
- Andersen A, Waziri F, Schultz JG, Holmboe S, Becker SW, Jensen T, et al. Pulmonary vasodilation by sildenafil in acute intermediate-high risk pulmonary embolism: a randomized explorative trial. *BMC Pulm Med* [Internet]. 2021[cited 2022 Nov 29];21:72. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7916297/pdf/12890_2021_Article_1440.pdf doi: 10.1186/s12890-021-01440-7
- Kim NH, Papamatheakis DG, Fernandes TM. Evolution of randomized, controlled studies of medical therapy in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Pulm Circ* [Internet]. 2021[cited 2022 Nov 23];11(2):20458940211007373. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8150542/pdf/10.1177_20458940211007373.pdf doi: 10.1177/20458940211007373
- Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, Hoeper MM, Jansa P, Kim NH, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 2013;369(4):319-29. doi: 10.1056/nejmoa1209657
- Sammaritano LR. Antiphospholipid syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol* [Internet]. 2020[cited 2022 Nov 21];34(1):101463. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1521694219301597?via%3Dihub> doi: 10.1016/j.berh.2019.101463
- Chaturvedi S, Braunstein EM, Brodsky RA. Antiphospholipid syndrome: Complement activation, complement gene mutations, and therapeutic implications. *J Thromb Haemost*. 2021;19(3):607-16. doi: 10.1111/jth.15082
- Яковенко ОК, Гріфф СЛ, Яковенко ТЛ. Антифосфоліпідний синдром під маскою легеневої патології: клінічні спостереження пульмонолога. *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія*. 2019;1:14-23.
- Arachchillage DRJ, Laffan M. What is the appropriate anticoagulation strategy for thrombotic antiphospholipid syndrome? *Br J Haematol*. 2020;189(2):216-27. doi: 10.1111/bjh.16431
- Garcia D, Erkan D. Diagnosis and Management of the Antiphospholipid Syndrome. *N Engl J Med*. 2018;378(21):2010-21. doi: 10.1056/nejmra1705454
- Uthman I, Noureldine MHA, Ruiz-Irastorza G, Khamashta M. Management of antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(2):155-61. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213846
- Cervera R. Antiphospholipid syndrome. *Thromb Res*. 2017;151(Suppl 1): S43-7. doi: 10.1016/s0049-3848(17)30066-x
- Cohen H, Efthymiou M, Devreese KJM. Monitoring of anticoagulation in thrombotic antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost*. 2021;19(4):892-908. doi: 10.1111/jth.15217
- Pastori D, Menichelli D, Cammisotto V, Pignatelli P. Use of Direct Oral Anticoagulants in Patients With Antiphospholipid Syndrome: A Systematic Review and Comparison of the International Guidelines. *Front Cardiovasc Med* [Internet]. 2021[cited 2022 Nov 26];8:715878. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8368436/pdf/fcvm-08-715878.pdf> doi: 10.3389/fcvm.2021.715878
- Ташук ВК, Полянська ОС, Іванчук ПР, Амеліна ТМ, Ташук МВ. Кардіопротекція у хворих зі стабільною стенокардією: аналіз цифрової обробки електрокардіограми. *Український кардіологічний журнал*. 2018;25(5):39-44. doi: 10.31928/1608-635X-2018.5.3944
- Shiina K, Arai T, Sadaki A, Ashiya H, Tomiyama H, Yamashina A. Diagnosis of effort angina pectoris at rest by first derivative electrocardiography. *J Cardiol*. 2002;40(5):199-206.
- Ordi-Ros J, Sáez-Comet L, Pérez-Conesa M, Vidal X, Riera-Mestre A, Castro-Salomó A, et al. Rivaroxaban Versus Vitamin K Antagonist in Antiphospholipid Syndrome: A Randomized Noninferiority Trial. *Ann Intern Med*. 2019;171(10):685-94. doi: 10.7326/m19-0291
- Crea F. Pulmonary embolism, COVID, and bleeding risk in acute coronary syndromes: a Focus Issue on thrombosis and antithrombotic treatment. *Eur Heart J*. 2021;42(33):3109-13. doi: 10.1093/eurheartj/ehab576
- Miró Ò, Jiménez S, Mebazaa A, Freund Y, Burillo-Putze G, Martín A, et al. Pulmonary embolism in patients with COVID-19: incidence, risk factors, clinical characteristics, and outcome. *Eur Heart J*. 2021;42(33):3127-42. doi: 10.1093/eurheartj/ehab314

References

- Parkhomenko OM, Lutai Ya M. Tromboemboliya lehenevoi arterii [Thromboembolism of the pulmonary artery] [Internet]. *Compendium; 2009[tsytovano 2022 Lys 27]*. Dostupno: <https://compendium.com.ua/uk/clinical-guidelines-uk/cardiology-uk/section-10-uk/tromboemboliya-legenevovi-arteriyi/> (in Ukrainian)
- Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society. *Eur Heart J*. 2020;41(4):543-603. doi: 10.1093/eurheartj/ehz405
- Agnelli G, Gallus A, Goldhaber SZ, Haas S, Huisman MV, Hull RD, et al. Treatment of Proximal Deep-Vein Thrombosis With the Oral Direct Factor Xa Inhibitor Rivaroxaban (BAY 59-7939): the ODIXa-DVT (Oral Direct Factor Xa Inhibitor BAY 59-7939 in Patients With Acute Symptomatic Deep-Vein

- Thrombosis) study. *Circulation*. 2007;116(2):180-7. doi: 10.1161/circulationaha.106.668020
4. Becattini C, Maraziti G, Vinson DR, Ng ACC, den Exter PL, Côté B, et al. Right ventricle assessment in patients with pulmonary embolism at low risk for death based on clinical models: an individual patient data meta-analysis. *Eur Heart J*. 2021;42(33):3190-9. doi: 10.1093/eurheartj/ehab329
 5. Andersen A, Waziri F, Schultz JG, Holmboe S, Becker SW, Jensen T, et al. Pulmonary vasodilation by sildenafil in acute intermediate-high risk pulmonary embolism: a randomized explorative trial. *BMC Pulm Med* [Internet]. 2021[cited 2022 Nov 29];21:72. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7916297/pdf/12890_2021_Article_1440.pdf doi: 10.1186/s12890-021-01440-7
 6. Kim NH, Papamathakis DG, Fernandes TM. Evolution of randomized, controlled studies of medical therapy in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Pulm Circ* [Internet]. 2021[cited 2022 Nov 23];11(2):20458940211007373. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8150542/pdf/10.1177_20458940211007373.pdf doi: 10.1177/20458940211007373
 7. Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, Hoeper MM, Jansa P, Kim NH, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 2013;369(4):319-29. doi: 10.1056/nejmoa1209657
 8. Sammaritano LR. Antiphospholipid syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol* [Internet]. 2020[cited 2022 Nov 21];34(1):101463. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1521694219301597?via%3Dihub> doi: 10.1016/j.berh.2019.101463
 9. Chaturvedi S, Braunstein EM, Brodsky RA. Antiphospholipid syndrome: Complement activation, complement gene mutations, and therapeutic implications. *J Thromb Haemost*. 2021;19(3):607-16. doi: 10.1111/jth.15082
 10. Yakovenko OK, Griff SL, Yakovenko TL. Antyfosfolipidnyi syndrom pid maskoiu lehevevoi patolohii: klinichni sposterezhenia pul'monoloha [Antiphospholipid syndrome under the mask of pulmonary pathology. Clinical observatioin of pulmonologist]. *Klinichna Immunolohiia. Alerholohiia. Infektolohiia*. 2019;1:14-23. (in Ukrainian)
 11. Arachchilage DRJ, Laffan M. What is the appropriate anticoagulation strategy for thrombotic antiphospholipid syndrome? *Br J Haematol*. 2020;189(2):216-27. doi: 10.1111/bjh.16431
 12. Garcia D, Erkan D. Diagnosis and Management of the Antiphospholipid Syndrome. *N Engl J Med*. 2018;378(21):2010-21. doi: 10.1056/nejmra1705454
 13. Uthman I, Noureldine MHA, Ruiz-Iratorza G, Khamashta M. Management of antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(2):155-61. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213846
 14. Cervera R. Antiphospholipid syndrome. *Thromb Res*. 2017;151(Suppl 1): S43-7. doi: 10.1016/s0049-3848(17)30066-x
 15. Cohen H, Efthymiou M, Devreese KMJ. Monitoring of anticoagulation in thrombotic antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost*. 2021;19(4):892-908. doi: 10.1111/jth.15217
 16. Pastori D, Menichelli D, Cammisotto V, Pignatelli P. Use of Direct Oral Anticoagulants in Patients With Antiphospholipid Syndrome: A Systematic Review and Comparison of the International Guidelines. *Front Cardiovasc Med* [Internet]. 2021[cited 2022 Nov 26];8:715878. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8368436/pdf/fcvm-08-715878.pdf> doi: 10.3389/fcvm.2021.715878
 17. Tashchuk VK, Polianska OS, Ivanchuk PR, Amelina TM, Tashchuk MV. Kardioprotektsiia u khvorykh zi stabil'noiu stenokardieiu: analiz tsyfrovoi obrobky elektrokardiohramy [Cardioprotection in patients with ischemic heart disease evaluated by digital processing of electrocardiogram]. *Ukrainian Journal of Cardiology*. 2018;25(5):39-44. doi: 10.31928/1608-635X-2018.5.3944 (in Ukrainian)
 18. Shiina K, Arai T, Sadaki A, Ashiya H, Tomiyama H, Yamashina A. Diagnosis of effort angina pectoris at rest by first derivative electrocardiography. *J Cardiol*. 2002;40(5):199-206.
 19. Ordi-Ros J, Sáez-Comet L, Pérez-Conesa M, Vidal X, Riera-Mestre A, Castro-Salomó A, et al. Rivaroxaban Versus Vitamin K Antagonist in Antiphospholipid Syndrome: A Randomized Noninferiority Trial. *Ann Intern Med*. 2019;171(10):685-94. doi: 10.7326/m19-0291
 20. Crea F. Pulmonary embolism, COVID, and bleeding risk in acute coronary syndromes: a Focus Issue on thrombosis and antithrombotic treatment. *Eur Heart J*. 2021;42(33):3109-13. doi: 10.1093/eurheartj/ehab576
 21. Miró Ó, Jiménez S, Mebazaa A, Freund Y, Burillo-Putze G, Martín A, et al. Pulmonary embolism in patients with COVID-19: incidence, risk factors, clinical characteristics, and outcome. *Eur Heart J*. 2021;42(33):3127-42. doi: 10.1093/eurheartj/ehab314

Інформація про авторів:

Ташук В. К. – д.мед.н., професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини, фізичної реабілітації та спортивної медицини Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна.

E-mail: vtashchuk@ukr.net

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7988-5256>

Маліневська-Білійчук О.В. – аспірантка кафедри внутрішньої медицини, фізичної реабілітації та спортивної медицини Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна.

E-mail: oleksandravmb@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7635-396X>

Іванчук П. Р. – к.мед.н., доцент кафедри внутрішньої медицини, фізичної реабілітації та спортивної медицини Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна.

E-mail: ivanchuk.pavlo@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4394-1591>

Онофрейчук Д. І. – завідувач відділення інтенсивної терапії ОКНП «Чернівецький обласний клінічний кардіологічний центр», м. Чернівці, Україна.

E-mail: d.onofreychuk@gmail.com

Дубінська М. В. – завідувачка відділення хронічної ішемічної хвороби серця ОКНП «Чернівецький обласний клінічний кардіологічний центр», м. Чернівці, Україна.

E-mail: mariya123dubinska@gmail.com

Information about authors:

Tashchuk V. K. – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Internal Medicine, Physical Rehabilitation and Sport Medicine, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

E-mail: vtashchuk@ukr.net

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7988-5256>

Malinevska-Biliichuk O.V. – post-graduate student of the Department of Internal Medicine, Physical Rehabilitation and Sport Medicine, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

E-mail: oleksandravmb@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7635-396X>

Ivanchuk P. R. – Doctor of Philosophy, associate professor of the Department of Internal Medicine, Physical Rehabilitation and Sport Medicine, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

E-mail: ivanchuk.pavlo@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4394-1591>

Onofreichuk D. I. – Head of the Intensive care unit, Regional Clinical Cardiology Center, Chernivtsi, Ukraine.

E-mail: d.onofreychuk@gmail.com

Dubinska M. V. – Head of the chronic ischemic disease department, Regional Clinical Cardiology Center, Chernivtsi, Ukraine.

E-mail: mariya123dubinska@gmail.com

Стаття надійшла до редакції 05.10.2022

*© В. К. Тащук, О. В. Маліневська-Білійчук, П. Р. Іванчук,
Д. І. Онофрейчук, М. В. Дубінська*

